

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Alterações musculoesqueléticas em ambiente de microgravidade

Marta Viúla Ramos

Junho' 2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Alterações musculoesqueléticas em ambiente de microgravidade

Marta Viúla Ramos

Orientado por:

MSc Mafalda Carvalho

Dr. Marco Simão

Junho' 2019

Agradecimentos

Gostaria de agradecer em primeiro lugar, ao Professor Doutor Óscar Dias, pela oportunidade de realizar o trabalho final de mestrado na Clínica Universitária de Otorrinolaringologia. Queria também ressaltar a liberdade total que o Professor nos concedeu na escolha de um tema que nos cativasse verdadeiramente. Foi devido à sua sugestão, apoio e incentivo, que acabei por enveredar pelo campo espacial.

Em segundo lugar gostaria de agradecer à Mestre Mafalda Carvalho. Sem ela, este trabalho não teria sido possível. Sendo uma grande perita na área, ajudou-me muito, tanto a escolher um tema dentro da fisiologia espacial como a selecionar a informação mais relevante, uma vez que o campo musculoesquelético é bastante vasto.

Agradeço também a ajuda prestada pelos dois, durante a submissão da minha candidatura ao “Human Physiology Training Course” organizado pela Agência Espacial Europeia. Foi uma experiência incrível que nunca irei esquecer.

Gostaria também de agradecer ao Dr. Marco Simão, por em conjunto com a Mestre Mafalda Carvalho, ter orientado a minha tese.

Por último, o meu agradecimento à minha família e amigos por estarem sempre presentes.

Resumo

O presente artigo de revisão foca-se nas alterações fisiológicas que acontecem tanto a nível esquelético como muscular, quando o ser humano é exposto por um certo período a um ambiente de microgravidade.

Para além de referir as modificações que acontecem ao corpo humano de forma a que este se consiga adaptar a um novo ambiente, também se discute o atual programa de acompanhamento aos astronautas, o qual tem como objetivo minimizar estas alterações. A área da fisiologia espacial tem ainda muitas questões que se encontram por esclarecer e por isso é fundamental que se invista na pesquisa e investigação de medidas inovadoras para minimizar o descondicionamento num futuro próximo.

Abstract

The present review focus on the physiological adaptations human beings go through when exposed to a microgravity environment for a variable amount of time, especially in what concerns the musculoskeletal system.

In addition to the overall deconditioning of the human body, this review will address the current programme of ESA which aims to attenuate the alterations that happen during spaceflight. The Space physiology field still has a lot of questions to be answered and because of that it is of extreme importance that more investment and investigation are made in this area in the near future, especially regarding strategies that can prevent deconditioning.

Palavras-chave: Viagem espacial; Microgravidade; Adaptação; Músculo-esquelético; Descondicionamento; Contramedidas; Recondicionamento.

Keywords: Spaceflight; Microgravity; Adaptation; Musculoskeletal; Deconditioning; Countermeasures; Reconditioning.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

1. Introdução	6
2. Resposta do osso à microgravidade	10
3. Resposta do musculoesquelético à microgravidade	12
4. Programa de acompanhamento aos astronautas da ESA	23
5. Paralelos entre astronautas e populações terrestres	35
6. Conclusão	37
7. Bibliografia	38

1. Introdução

Nas últimas décadas, os humanos começaram a explorar o espaço. O primeiro ser humano a voar para o espaço foi Yuri Gagarin em 1961 e desde então, mais de 500 pessoas seguiram o exemplo (1).

Muitas pessoas caem no erro de pensar que a gravidade não existe no espaço. No entanto, às altitudes típicas das órbitas das missões espaciais, o campo gravitacional ainda se faz sentir (microgravidade). Entenda-se por microgravidade, a ausência quase total de gravidade, que faz com que os objetos estejam sujeitos ao fenómeno de queda livre. Assim, as naves e estações espaciais são mantidas em constante queda livre à volta da Terra devido à microgravidade.

A exposição à microgravidade induz um conjunto de mudanças fisiológicas no sistema musculoesquelético de astronautas saudáveis, levando a uma remodelação do mesmo. Dizem-se fisiológicas porque correspondem a uma resposta normal do organismo face a um ambiente estranho e não traduzem patologia subjacente. Em ambiente de microgravidade, a tensão sob os componentes do sistema musculoesquelético que suportam o peso encontra-se muito reduzida, bem como o trabalho necessário para realizar o movimento. O corpo responde com uma remodelação redutiva do sistema músculo esquelético. A nível do sistema musculoesquelético há duas grandes alterações estabelecidas: perda de cálcio nos ossos e perda de proteínas nos músculos, principalmente naqueles que se opõem à ação da gravidade, ou seja, nos antigravitacionais.

Os requisitos do corpo humano, em particular do sistema musculoesquelético, são muito diferentes no espaço e na Terra. Durante uma viagem espacial, os efeitos da gravidade no corpo estão diminuídos. O corpo e as estruturas teciduais adaptam-se relativamente bem a este novo ambiente, no entanto esta adaptação faz com que no regresso à Terra ou a qualquer ambiente com gravidade, a readaptação seja difícil, ou seja a adaptação à ausência de peso, apesar de vantajosa em ambiente espacial, deixa os astronautas mal preparados para o regresso à Terra e à vida com gravidade. A informação que temos até à data, sugere que é mais difícil para o nosso corpo regressar à gravidade do que se adaptar a condições de microgravidade (2).

Tradicionalmente, temos duas formas de estudar a resposta humana à microgravidade:

1) Através de medições feitas em astronautas antes, durante e após missões espaciais. Como não existem duas missões iguais, extrapolar os resultados que se obtiveram numa missão para as viagens espaciais em geral é problemático.

2) Devido à incapacidade de realizar estudos abrangentes durante as viagens espaciais por amostra insuficiente (reduzido número de astronautas) e heterogeneidade entre missões, temos de recorrer a análogos terrestres, ou seja, modelos levados a cabo em Terra que simulam certas condições do ambiente de microgravidade. Estes estudos têm sido realizados tanto em humanos como em animais e tido uma contribuição significativa no estudo da adaptação e descondicionamento no espaço (3–5):

- O *bed rest*: é um modelo usado para simular os efeitos de uma viagem espacial (imobilização e inatividade) no corpo humano (6). Os sujeitos estão deitados numa cama, com a cabeça deprimida seis graus em relação ao corpo durante dias, semanas e por vezes meses (para mimetizar a redistribuição de fluidos que acontece na microgravidade). Este é um modelo aceitável para estudar muitas das respostas fisiológicas à microgravidade, uma vez que leva a um declínio da capacidade aeróbica (apesar de a um ritmo menor do que no espaço), a atrofia e alterações bioquímicas a nível muscular. Este modelo permite fazer testes repetidos e continuar o desenvolvimento de contramedidas para serem implementadas a nível espacial de forma a mitigar estes efeitos.
- A suspensão de membro: nos roedores, a suspensão dos membros posteriores e nos humanos, a suspensão unilateral de membro.

Obviamente, os resultados destes análogos por si só não têm validade. Têm de ser posteriormente verificados e confirmados em contexto de viagem espacial.

A resposta do corpo humano em contexto de viagem espacial é mais complexa do que a encontrada nos modelos de microgravidade terrestres, o que quer dizer que as observações encontradas após uma viagem espacial refletem não só a resposta à microgravidade mas também a outros fatores ambientais que variam de missão para missão e são difíceis de controlar.

Um adulto saudável passa cerca de 2/3 da sua existência na posição vertical, seja sentado ou de pé. Estas são as posições mais comuns no quotidiano humano e ocupam uma média

de 16 horas por dia. O sistema musculoesquelético suporta estas posições e permite o movimento. A descarga nas articulações que normalmente suportam o peso corporal, leva ao descondicionamento da função musculoesquelética, que normalmente é totalmente reversível após a viagem espacial. Sendo assim, compreender os mecanismos que levam ao descondicionamento espacial e desenvolver contramedidas para mitigar essa progressão são os principais objetivos da investigação na área da fisiologia espacial nas últimas décadas.

No espaço observa-se atrofia a nível dos ossos e músculos envolvidos na postura e locomoção, o que pode limitar a capacidade dos astronautas completarem tarefas necessárias para o sucesso da missão, como por exemplo atividades extra veiculares. Portanto, prevenir o descondicionamento durante uma viagem espacial é importante não só para preservar a saúde dos astronautas, como para assegurar que se cumprem os objetivos da missão.

Os níveis de aceleração experienciados pelos astronautas variam entre $\approx 0\text{Gz}$ (em órbita) até 1Gz ($9,81\text{ m/s}^2$) em Terra. Nas superfícies planetárias, a gravidade também está variavelmente reduzida: $0,17\text{Gz}$ ($1,63\text{ m/s}^2$) na superfície Lunar e $0,38\text{Gz}$ ($3,71\text{ m/s}^2$) em Marte (7).

Em Terra, a linha de gravidade passa pela parte anterior do corpo vertebral de L3 (8), o que assegura uma transferência de carga ótima para os membros inferiores. Os músculos posturais são especificamente importantes na manutenção da postura e referem-se aos músculos antigravitacionais que estão tonicamente ativos para suportar a posição ereta.

Atualmente, as agências espaciais estão a preparar-se para missões de duração prolongada. As atuais missões espaciais à Estação Espacial Internacional (ISS) têm uma duração média de 6 meses. Viagens mais prolongadas, como é o caso da viagem interplanetária até Marte, iria resultar em 3 ou mais anos de exposição à microgravidade (9). É difícil prever quais os efeitos da exposição prolongada à microgravidade, mas sabe-se que a adaptação fisiológica à microgravidade é dependente da exposição, sendo que quanto mais longa a duração da missão, maior o grau de inaptidão aquando do regresso à Terra (2).

Para além destas viagens de maior duração, no futuro, um número crescente de membros do público geral pode vir a estar exposto à microgravidade, devido ao aparecimento das viagens espaciais comerciais.

Há uma variabilidade considerável entre os indivíduos na resposta musculoesquelética a missões espaciais, sendo que as alterações podem ir desde perdas negligenciáveis até défices semelhantes aos observados após uma lesão da medula espinhal (10). A origem desta variabilidade individual é desconhecida, mas certamente influenciada por condições da missão como: o tipo de contramedidas (por exemplo, a intensidade do exercício), a ingestão dietética, o uso de medicação, stress, sono, perfis psicológicos e tarefas realizadas durante a missão. No entanto, ainda existe uma incerteza sobre quais os fatores que contribuem para as diferenças entre indivíduos a bordo da mesma missão. Para além de variação nas condições da missão, diferenças genéticas podem ser responsáveis por algum grau de variabilidade (11). Entender os fatores que levam a uma disparidade tão grande é um passo importante para selecionar e proteger os primeiros astronautas a ingressar em missões de exploração espacial de duração muito longa (2/3 anos).

2. Resposta do osso à microgravidade

O esqueleto tem duas funções principais: a primeira é ser uma estrutura rígida que suporta e move o corpo na superfície terrestre, a segunda é ser o reservatório de cálcio do corpo (12). Num ambiente de microgravidade, a função de suporte perde importância.

Num estudo de *bed rest*, observou-se um aumento na excreção de cálcio (13) e nos marcadores de reabsorção óssea (que podem estar aumentados até 60% com poucas alterações nos marcadores de formação óssea) (14).

Em apenas poucos dias de exposição à microgravidade, a excreção urinária de cálcio aumenta até 60/70% do normal (15). A densitometria do calcâneo mostra uma tendência para aumento das perdas dos minerais ósseos com viagens espaciais mais prolongadas (16,17). Os valores são variáveis devido a heterogeneidade individual e diferentes métodos de medição, no entanto as perdas são o dobro das observadas em acamados, portanto a taxa de perda óssea durante uma viagem espacial é superior à verificada nos análogos terrestres (18,19).

Há pouca evidência que mostre diferenças relacionadas com sexo na taxa de perda óssea. Certamente, algumas diferenças individuais podem estar relacionadas com fatores hormonais específicos de sexo, no entanto a variabilidade dentro do próprio gênero é grande e tem de ser investigada melhor. Efetivamente, os homens têm em média, uma maior massa esquelética, no entanto um estudo de 17 semanas em acamados, mostrou que a perda óssea era menor em mulheres do que em homens (20) (medição no calcâneo). No entanto, num estudo durante 60 dias em acamados (21), em que se avaliou a densidade mineral óssea ao nível da anca, as mulheres mostravam perda substancial nesse local enquanto os homens não (22). Usando TAC, avaliou-se a densidade mineral óssea do osso trabecular e cortical da tíbia após *bed rest*. Não foram observadas diferenças significativas entre homens (22,23) e mulheres (24). Estudos realizados em roedores com suspensão dos membros posteriores, mostraram uma maior perda de osso trabecular em ratos fêmea (25) e um efeito distinto nos valores iniciais (ratos que tinham maior volume ósseo inicial, perdiam menos massa óssea).

Para além da perda óssea, parece haver alterações nas propriedades dos ossos que os tornam mais fracos. A zona trabecular do osso é mais suscetível à microgravidade. Por exemplo, no fémur a perda de densidade mineral óssea é maior nesta zona do que na zona cortical (26). A densidade mineral óssea está reduzida principalmente nos pontos de

suporte do peso corporal, nomeadamente: pescoço, coluna vertebral, pélvis e fémur. Em contraste, os membros superiores não mostram alterações na densidade mineral óssea (27). Já no crânio, verifica-se um aumento da densidade óssea (28,29).

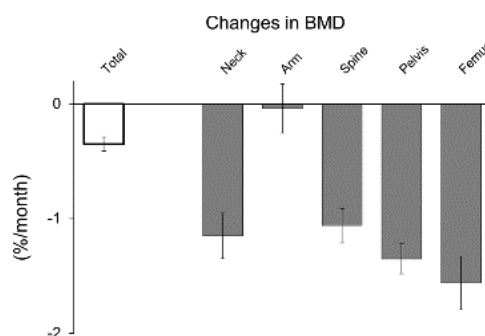


Figura 1. Alterações na densidade mineral óssea de várias localizações em astronautas após 4-14 meses de viagem espacial (15)

Portanto, há diferenças regionais na alteração da densidade mineral óssea. Pensa-se que as alterações moleculares que acontecem são diretamente influenciadas pela descarga mecânica, mas também podem ser induzidas por alterações na perfusão. Estudos em ratos com suspensão dos membros posteriores, mostraram que as alterações na massa óssea (aumento na cabeça e diminuição na parte inferior do corpo) eram proporcionais às alterações da perfusão óssea (30), suportando a hipótese de que alterações na perfusão sanguínea fornecem o estímulo para remodelação óssea na microgravidade (31).

Para além da descarga e do fluxo sanguíneo alterado, outros fatores da viagem espacial podem contribuir para a perda de osso: aumento das hormonas de stress (32), diminuição dos níveis de vitamina D (33), alterações no ritmo circadiano e balanço calórico diminuído (34).

A perda de densidade óssea é um potencial problema para o retorno após missões muito longas, a um ambiente com gravidade. A recuperação é um processo lento, demorando o dobro da duração da missão (35). A taxa de recuperação após exposição à microgravidade é duas a três vezes mais lenta do que a taxa de perda óssea (36).

Sintetizando, o principal efeito no sistema esquelético é a perda de massa óssea (37) devido a um aumento da reabsorção óssea (14). Isto leva ao aumento da excreção urinária de cálcio, que ao ser eliminado por esta via, aumenta o risco de formação de cálculos renais.

3. Resposta do músculo esquelético à microgravidade

Em ambiente de microgravidade, há uma remodelação extremamente rápida do sistema muscular. Os efeitos da microgravidade no sistema musculoesquelético são: redução da massa muscular (38) e fraqueza muscular (39) particularmente nos músculos posturais.

Atrofia muscular

Os mecanismos que levam à atrofia muscular ainda precisam de ser elucidados. O progresso no conhecimento destes mecanismos não tem sido fácil devido a: amostras pequenas de astronautas envolvidos na mesma missão; diferenças na duração das missões; tipo de contramedidas e adesão às mesmas durante a viagem; diferenças relacionadas com género e variabilidade individual (40).

A maior parte da perda muscular ocorre precocemente na viagem, sendo que depois da resposta inicial, continua, mas a um ritmo mais lento (33,41,42). Após vários meses de viagem, a perda de músculo pode já ser substancial. Mesmo os astronautas que regressam de missões de curta duração (uma ou duas semanas) experienciam frequentemente fadiga muscular, perda de coordenação motora, dor muscular (43,44), fraqueza com diminuição da força isométrica e isotónica (concêntrica e excêntrica).

O músculo esquelético sofre uma atrofia progressiva considerável em resposta à microgravidade real e simulada (45–49). Esta atrofia é aparentemente mais acentuada nos músculos antigravitacionais (46,47). O declínio da massa muscular durante uma viagem espacial está associado a uma diminuição do tamanho das fibras musculares e não a uma redução no número de fibras (50,51).

Na exposição à microgravidade, parece haver maior evidência da atrofia das fibras tipo I demonstrada por vários estudos, e uma alteração das fibras musculares do tipo I (aeróbias) para o tipo II (anaeróbias) (52). Isto explica o aumento da percentagem de fibras tipo II no músculo atrofiado (53). Dados obtidos de modelos animais, mostram que os músculos posturais, que contêm uma maior percentagem de fibras lentas, são mais suscetíveis à atrofia do que os músculos não posturais (50,54,55).

Em ambiente de microgravidade, as adaptações musculoesqueléticas são apropriadas, mas levam a alterações na função muscular e postura. Os astronautas movem-se predominantemente numa posição de flexão e o centro de massa desvia-se posteriormente

(56), com um aumento do recrutamento dos músculos flexores e diminuição do recrutamento dos extensores da coluna (46,52).

Ao nível dos músculos do membro inferior, existe um padrão heterogêneo de atrofia em resposta à descarga (57,58). Estudos mostram que os mais suscetíveis à atrofia são os músculos do compartimento posterior da perna (59). Ao nível dos músculos posteriores da perna verifica-se diminuição da contração voluntária máxima durante a flexão plantar (60), do volume muscular e da força máxima (61). Independentemente desta heterogeneidade no grau de atrofia muscular, os músculos do membro inferior são muito mais afetados do que os músculos do membro superior (62).

Estudos relativos à perda da área de secção transversal dos músculos flexores plantares e extensores do joelho, em ambiente microgravidade real e simulada, permitiram-nos observar que ao longo do tempo, a atrofia procede de uma forma não linear e que a atrofia dos flexores plantares é superior à dos extensores do joelho. Isto, reflete diferentes padrões de carga durante as atividades locomotoras habituais, que são prováveis de influenciar o turnover proteico destes músculos. Durante a locomoção, à medida que a massa corporal é propelida para a frente, os flexores plantares são expostos a uma carga proporcionalmente maior do que os extensores do joelho, uma vez que têm uma massa muscular 50% mais pequena (63). Dado a estas diferenças, os efeitos da descarga são evidentemente mais marcados nos flexores plantares (40).

Dentro dos paradigmas usados para simular a microgravidade, o *bed rest* é o mais utilizado, porque pode ser realizado sob condições rigorosamente controladas. Com este modelo, a perda de massa muscular é muito rápida: diminuição de 3% no volume das coxas após 7 dias (64) e de 30% nos músculos quadricípites e posteriores da perna após 90-120 dias (20,65).

A suspensão unilateral de um membro, também se tem mostrado um paradigma eficaz para induzir atrofia muscular. As perdas na massa e função muscular são qualitativamente e quantitativamente idênticas às produzidas por viagem espacial e *bed rest* (66).

Sem contramedidas, a massa muscular parece atingir um plateau a dois terços da sua massa inicial após cerca de 270 dias no espaço (47). No entanto, a atrofia muscular não é induzida exclusivamente pela microgravidade. Depois de aterrar de uma viagem espacial, a atrofia dos flexores plantares pode continuar durante 4 dias (48). Isto sugere, que pode

existir dano muscular induzido pelo suporte de peso após uma viagem espacial, por um corpo que já não está habituado a sentir carga (28,67).

Para além da atrofia da massa muscular que se verifica após missões espaciais, também se verifica uma infiltração de tecido adiposo e conjuntivo no músculo¹. O tecido adiposo tem a capacidade de libertar substâncias inflamatórias, chamadas adipocitocinas, que por sua vez vão causar inflamação e agravar a perda muscular (porque estimulam a degradação proteica).

Existe muita variabilidade quanto à perda de massa e função muscular em resposta à descarga (52). Até que extensão, as diferenças de sexo contribuem para isto, não se sabe. Existe pouca evidência na literatura que sugira que possam existir diferenças entre sexo na atrofia muscular. Nas primeiras duas semanas de descarga, as diferenças entre sexo são mínimas na atrofia muscular total (68,69). Se a descarga persistir mais de duas semanas, as mulheres podem experienciar maior redução no volume muscular total (20) e na área das fibras musculares, principalmente nas fibras tipo II (70,71). As mulheres demonstram maior disfunção na ativação nervosa do músculo após descarga a curto prazo (68,69,72). Há um estudo, que sugere que a recuperação da força após missão pode ser mais lenta nas mulheres (73). Se estes dados nos sugerem, que a perda muscular pode ser influenciada pelo sexo, também existem dados que nos fazem duvidar disto: por exemplo, as fibras tipo I, que exibem uma atrofia preferencial com a descarga, tanto em homens como em mulheres, (11) têm uma redução da força e da área seccional transversa muito semelhante em ambos os sexos (70,74,75).

Três fatores contribuem para a perda de massa muscular durante a viagem: a remodelação do sistema musculoesquelético, o nível físico antes da viagem e a incapacidade de manter um balanço energético (76).

- Remodelação do sistema musculoesquelético

A remodelação do sistema musculo esquelético é uma consequência inevitável do voo espacial. É um achado encontrado em todas as missões espaciais e análogos terrestres. A redução do tamanho e da força muscular deve-se à diminuição da carga a que o corpo está sujeito. Os principais sítios afetados são os músculos com funções anti gravíticas que estão localizados no tronco e nos membros inferiores (principalmente ao nível da perna)

¹ Apresentação lecionada por Marco Narici “Fundamentals of Musculoskeletal Health in Space and ground-based analogues”, no Human Space Physiology Training Course, em Colónia, 2019

(45,77). Estas perdas ocorrem apesar de tentativas combinadas de uma dieta adequada e de um regime de exercício físico vigoroso (78–81).

- Nível físico pré-viagem

Segundo a base de dados que faz o seguimento longitudinal do estado de saúde dos astronautas da NASA (LSAH), a taxa média de perda de peso foi 2,4% por 100 dias no espaço (41). No entanto, esta perda de peso é extremamente variável (82). O tipo de exercício e a quantidade de exercício pré-viagem são preditores da perda de peso durante a viagem. Quanto ao tipo de exercício, verificou-se que os astronautas que andavam (o exercício menos exigente) perdiam menos peso corporal do que aqueles que tinham regimes de exercício mais agressivos. Quanto à quantidade, verificou-se que astronautas que exercitavam durante mais do que uma hora, perdiam mais peso durante a viagem (41). Estes achados são compatíveis com o facto de os astronautas estarem num estado de hipercompensação pré-viagem, o que nos leva a pensar que quanto mais atléticos forem os astronautas, mais suscetíveis são a perda muscular, e que pelo contrário, quanto mais perto estiverem de um estado basal normal, menor a perda ponderal.

- Balanço energético negativo

O metabolismo também não se adapta muito bem à microgravidade, uma vez que a ingestão alimentar durante uma viagem espacial não consegue igualar os gastos. Assim sendo, não se consegue atingir um balanço energético ideal e o resultado é um défice energético. A ingestão alimentar é um fator missão-dependente: estudos demonstram que astronautas na mesma missão tendem a comer quantidades semelhantes de comida. Isto sugere que as especificidades da missão influenciam mais a ingestão diária do que fatores pessoais (83,84).

As necessidades energéticas no espaço estão aumentadas para cerca de 1,7x da taxa metabólica basal (33,85–87). Um achado consistente é que os astronautas geralmente ficam aquém deste valor. Um estudo propôs que a ingestão média na ISS é aproximadamente 80% do recomendado (33,85). A ingestão dietética voluntária está reduzida até 20 % durante a viagem espacial. Para défices de ingestão energética *minor* ($\leq 10\%$) o corpo consegue adaptar-se. Para défices maiores do que isto, como os encontrados na ISS, a adaptação não é possível. A perda de peso é crónica e a longo prazo incompatível com o estado de saúde, sendo que nos casos mais graves pode representar risco de vida (76). O défice energético é suficiente para ter um impacto negativo no

metabolismo proteico: incapacidade de manter um turnover proteico e de minimizar as perdas proteicas. A perda de proteínas musculares é assim comprometida pela incapacidade de manter um bom balanço energético durante a viagem.

Com o aumento da duração das missões, a incapacidade de se manter um balanço energético vai tornar-se cada vez mais relevante. Se a perda de peso continuasse ao ritmo atualmente observado na ISS, uma perda de peso clinicamente significativa (mais de 10%) iria ocorrer no segundo ano de futuras missões de longa duração (41). A perda de 30% é potencialmente fatal. Temos de perceber melhor a relação entre estes três problemas: balanço energético negativo, perda muscular e perda óssea e ponderar se os riscos decorrentes são aceitáveis ou reversíveis para podermos ponderar no futuro, missões de duração mais prolongada, como por exemplo uma viagem até Marte.

Aumentar o exercício a bordo, sem um aumento na ingestão alimentar diária parece exacerbar a perda de proteínas (87,88). Foram comparadas duas populações em diferentes missões: os astronautas de uma das missões não fizeram exercício, comeram mais e ficaram aproximados de um balanço energético. Nos astronautas de outra missão, a ingestão alimentar ficava aquém das necessidades extra causadas pelo programa de exercício a bordo e nestes a perda de proteínas era muito maior (83). Chegou-se à conclusão que os humanos, conseguem ajustar a sua ingestão energética em situações de abstinência de exercício, mas não em regimes de exercício (89).

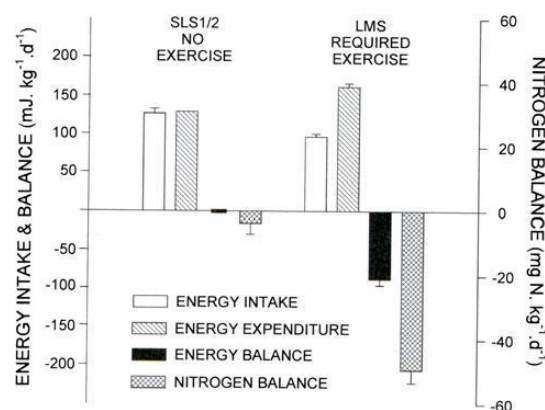


Figura 2. Comparação entre a ingestão energética, o gasto energético e o balanço energético entre os astronautas de duas missões (76)

Atualmente, testar a eficácia dos programas de exercício é uma das prioridades na ISS. No entanto, testar um programa de exercício quando o balanço energético é negativo, não é uma ferramenta válida para avaliação da eficácia desse programa na prevenção da perda muscular, por causa das interações complexas entre os efeitos anabólicos do exercício e

a falta de energia para os suportar. Esta avaliação não pode ser feita até que o problema do balanço energético seja corrigido.

Endocrinologia

Em condições normais de gravidade, o turnover celular ocorre continuamente, mantendo a massa tecidual e a sua viabilidade. Contudo, o balanço anabólico/catabólico responde imediatamente a uma alteração na gravidade ou atividade.

Existem três hormonas *major* que regulam a massa muscular: testosterona, cortisol e insulina. A testosterona e insulina são anabólicas e o cortisol é catabólico e normalmente está associado a respostas ao stress.

Em missões de curta duração, os dados sugerem que os níveis de testosterona estão diminuídos, os níveis de cortisol aumentados ou inalterados e a resistência à insulina aumentada (76). Todas estas alterações potenciam a perda muscular. No entanto, a informação que se retira destas missões de curta duração é provavelmente influenciada pelas adaptações agudas que ocorrem simultaneamente, portanto dados de missões de longa duração são mais informativos acerca da adaptação fisiológica à microgravidade. O que se encontrou nas missões de longa duração, foi que não havia alteração nos níveis de testosterona ou cortisol (90).

Síntese e degradação proteica

Existem fatores que promovem a síntese proteica, como por exemplo: aminoácidos, exercício físico, fatores de crescimento e hormonas anabólicas. Por outro lado, os fatores que promovem a degradação proteica são: inatividade, espécies reativas de oxigénio, miostatina, inflamação, apoptose e autofagia. Assim, a perda de massa muscular em resposta à microgravidade é o resultado de uma disrupção no balanço entre a síntese e a degradação proteica (91).

A principal resposta musculoesquelética à microgravidade é a diminuição da síntese proteica (92). Observa-se uma redução do anabolismo proteico muscular em modelos humanos e animais, depois de *bed rest* (93) e viagem espacial (94). Por outro lado, a ativação dos genes *Murf1* e *Atrogin1*, genes envolvidos no sistema ubiquitina proteossoma, reflete um aumento da degradação proteica. Estas alterações são precoces (primeiros 10 dias de viagem) e depois estabilizam. Portanto têm um papel mais marcado

nas fases iniciais da missão. A longo prazo, o mecanismo que leva à maior perda proteica é mesmo a diminuição da síntese.

Transdução mecânica

As integrinas são o principal componente transmembranar, que faz o elo entre a matriz extracelular e o citoesqueleto e são essenciais para a transdução de forças mecânicas para a célula (95).

A FAK, cinase de adesão focal, está implicada numa via de sinalização. A fosforilação da FAK leva à ativação da via a jusante MAPK (cinases proteicas ativadas por mitogénios) que regula a transcrição de genes imperativos para o crescimento e diferenciação celular (96).

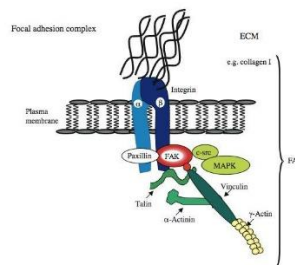


Figura 3. Representação esquemática do complexo de adesão focal (97)

Uma diminuição da carga mecânica, leva a uma menor estimulação da FAK e a uma diminuição da síntese proteica. O *remodeling* rápido da arquitetura muscular com a descarga parece ser mediado por uma queda na atividade da FAK.

Num estudo recente, feito por suspensão unilateral de membro em humanos, os efeitos da descarga levaram a uma diminuição da atividade da FAK até 30 % em apenas 10 dias (98). Esta diminuição foi acompanhada por um decréscimo de 50% na síntese de proteínas miofibrilares, o que confirma o papel da FAK como um modulador da síntese proteica (99).

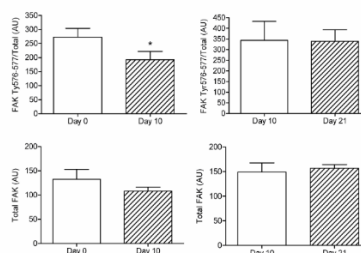


Figura 4. Quantidade e fosforilação da FAK em resposta a suspensão unilateral de membro (100)

Por outro lado, estudos mostraram que o aumento da massa muscular é acompanhado por um aumento dos níveis da FAK fosforilada.

Arquitetura muscular

Após períodos de desuso, as alterações no tamanho muscular são acompanhadas por alterações no comprimento dos fascículos e no ângulo de penetração (101–103). Após alguns dias de *bed rest* (103) e suspensão unilateral de membro (104), observaram-se diminuições nestes dois parâmetros. A redução no comprimento dos fascículos musculares reflete uma perda de sarcômeros em série. Já a redução do ângulo de penetração, reflete uma perda de sarcômeros em paralelo (105). Por outro lado, não foram encontradas alterações na espessura nem na arquitetura muscular nos músculos do membro superior, o que é consistente com a teoria de que a atrofia induzida pelo desuso afeta principalmente os músculos posturais (106).

Força muscular

Têm-se verificado perdas consideráveis na força muscular em resposta à microgravidade real e simulada. A diminuição da massa muscular é o principal determinante da diminuição na força muscular (47). Mesmo após curtos períodos de descarga, a perda de força muscular já é considerável, portanto devemos atuar precocemente na prevenção para prevenir o descondicionamento.

Estudos reportaram reduções na força máxima atingida pelos flexores plantares, extensores do joelho e flexores do tronco. Entre os vários estudos, existem variações na resposta, que podem ser devidas a: diferenças na duração da viagem, o grupo muscular testado, o método de teste, o tipo de contração testada e adesão às contramedidas a bordo (107).

Em experiências usando contrações evocadas eletricamente, mostrou-se um declínio na força tetânica, na razão força/área de secção transversal e um aumento da fadigabilidade. Estas alterações persistiram e atingiram o seu pico na fase de recuperação, o que sugere a presença de dano muscular após regresso à Terra (ambiente de 1G) (67). As queixas persistentes de músculos doridos, durante vários meses após a viagem, é consistente com esta teoria (52).

Biópsias musculares obtidas de astronautas mostraram uma perda seletiva de filamentos finos após viagem, o que pode explicar o aumento da vulnerabilidade das fibras musculares ao dano, uma vez que aumenta a carga por filamento fino (108).

Experiências de microgravidade simulada, mostraram várias alterações estruturais, nomeadamente miofibrilas desorganizadas, edema celular, bandas Z irregulares e necrose de fibras após 30 dias de *bed rest* (109). Nestes estudos, a queda na performance muscular atinge um plateau após 90-120 de descarga (63,110).

Numa fibra muscular, os filamentos de actina e miosina apresentam uma alta afinidade eletrónica, estabelecendo ligações estáveis, que recebem o nome de pontes cruzadas. A redução de força é atribuída a uma densidade miofibrilar mais baixa (111), que sugere um declínio no número de pontes cruzadas em vez de uma menor força exercida por ponte cruzada (112). Ao nível das unidades musculares, as fibras, à semelhança do que acontece no músculo, também são evidentes alterações nas propriedades contráteis após exposição a ambiente de microgravidade. Verifica-se uma diminuição da área de secção transversal, da força muscular máxima e da força máxima normalizada à área de secção transversal.

Potência muscular

A potência é calculada através da multiplicação da força pela velocidade.

A geração de potência muscular, está severamente comprometida com a descarga a longo termo, numa maior extensão do que a força muscular.

Tem-se observado que após exposição a microgravidade, há uma perda seletiva de actina relativamente à miosina (86). Pensa-se que isto, aumenta a velocidade de encurtamento por aumentar o espaço entre a actina e a miosina, o que faz com que as pontes cruzadas se separem mais cedo (108). O aumento da velocidade de encurtamento máxima (61,115), pode compensar em parte a perda de potência muscular. Este achado pode ser transposto para o nível das fibras musculares, e sugere-nos que a perda da força máxima da fibra, é o elemento responsável pela diminuição da potência máxima (40).

Os efeitos da microgravidade na potência parecem ser velocidade-específicos. A potência a velocidades baixas está mais comprometida do que a altas velocidades (66,110,113,114). Como há um aumento na velocidade de encurtamento, isto pode contrariar o efeito da atrofia na potência a velocidades elevadas.

Cadeias de miosina

Em ambiente de microgravidade assiste-se a uma mudança nas isoformas de miosina: de isoformas lentas para rápidas (46,78,116). As fibras rápidas são primariamente glicolíticas e mais suscetíveis a fadiga. Esta mudança metabólica leva a uma maior dependência da glicólise (52,117). A glicólise é um processo muito eficaz para atividades de curta duração e grande intensidade, no entanto quando há necessidade de atividade continuada, é preferível um metabolismo energético que use como substrato os ácidos gordos. Portanto esta alteração resulta numa redução da capacidade de trabalho aeróbica.

O aumento na velocidade de encurtamento máxima dos músculos posteriores da perna tem sido um achado consistente após viagens espaciais. Isto pode ser atribuído a um aumento da expressão de fibras contendo miosina rápida (há uma mudança das cadeias pesadas de miosina de isoformas lentas para rápidas) (108).

Condução nervosa para o músculo

A exposição a um ambiente de microgravidade, tem um efeito degenerativo na condução nervosa e na capacidade de ativação muscular. Se formos registar a atividade eletromiográfica após alguns dias de exposição à microgravidade, vemos que está reduzida (115). Há uma diminuição na ativação muscular, o que indica uma redução na capacidade de recrutamento das unidades motoras (115,118). Foi também observado um défice da ativação central dos músculos, principal contributo para a perda de força (119).

Adaptações tendinosas

Os tendões transmitem a força realizada pelo músculos aos ossos.

Em resposta a uma descarga crónica, os tendões também sofrem descondicionamento. Há uma redução da rigidez tendinosa (120,121), que tem uma evolução muito rápida (104). Esta diminuição da rigidez é explicada por alterações nas propriedades materiais do tendão (em apenas 10 dias de suspensão unilateral de membro, observou-se uma redução de 50% na síntese de colagénio) e leva a um aumento da extensibilidade do tendão, que por sua vez leva a uma redução na taxa de desenvolvimento da força (104).

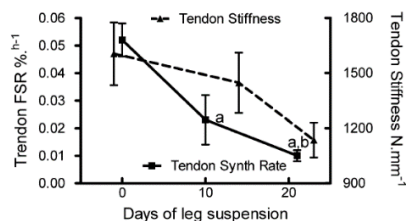


Figura 5. Descondicionamento de tendões com suspensão unilateral de membro: alterações na rigidez e síntese de colagénio (100)

Articulações

É conhecido, que a carga mecânica regular é essencial para a saúde da cartilagem. Nos humanos, 6 semanas ou mais de descarga podem produzir imagens da cartilagem do joelho em RMN, semelhantes às de osteoartrose (122). Existem diferenças relacionadas com o sexo na incidência de osteoartrose, sendo que a osteoartrose do joelho é muito mais comum em mulheres. Isto é explicado por fatores de risco relacionados com o sexo feminino, nomeadamente a perda do efeito anabólico dos estrogénios após a menopausa, uma maior incidência de lesões do joelho que predispõe à osteoartrose e uma maior laxidão articular (123). No entanto, diferenças entre sexo na resposta das articulações à descarga ainda não foram estudadas.

Como a saúde da cartilagem articular é influenciada pela qualidade do osso subjacente assim como pela força dos músculos que rodeiam a articulação, para avaliar o risco de lesão da cartilagem articular induzido pela descarga necessitamos de considerar estes três tecidos: osso, músculo e cartilagem. Alguns estudos, sugerem que osteopénia do osso subcondral subjacente à cartilagem articular contribui para a degeneração da cartilagem (122,124,125). A cartilagem lesada, por sua vez, liberta componentes inflamatórios que agravam a perda do osso adjacente (126).

Como o papel dos músculos é estabilizar e atenuar as forças exercidas nas articulações (127), a perda de massa e força muscular após um período prolongado de descarga, pode contribuir para um maior risco de lesões das articulações e alterações degenerativas precoces.

4. Programa de acompanhamento aos astronautas da Agência Espacial Europeia

Na Agência Espacial Europeia (ESA), existe uma equipa multidisciplinar responsável pelo estado de saúde dos astronautas que combina especialistas de diversas áreas: fisioterapia, medicina, engenharia biomédica, nutrição, ciências do desporto, fisiologia, psicologia e estatística.

Esta equipa acompanha os astronautas durante as três fases do ciclo de uma missão: antes da viagem, durante a viagem e após a viagem. O seu papel é preparar o astronauta para a viagem (pré condicionamento), limitar os efeitos da microgravidade durante a missão (contramedidas) e assegurar uma recuperação rápida e segura pós missão (recondicionamento) (128). O programa da ESA é baseado em princípios específicos, que são personalizados para responder às necessidades de cada astronauta a título individual.

Os cuidados prestados pela fisioterapia e ciências do desporto focam-se no sistema músculo esquelético. Eles preparam o astronauta fisicamente para a viagem, monitorizam a performance dos astronautas quando eles estão na ISS e recondicionam os astronautas aquando do seu regresso.

Pré viagem

Os objetivos incluem familiarizar o astronauta com o programa de treino a bordo da viagem, tratar condições músculo esqueléticas pré-existentes e preparar o astronauta para o espaço.

A preparação para a viagem dura aproximadamente 2 anos. O fisioterapeuta e o especialista em ciências do desporto educam os astronautas quanto às mudanças que vão acontecer no seu corpo e como atuar perante as mesmas. Este período é crucial para construir relações de confiança entre o astronauta e os especialistas de treino, de modo a maximizar a adesão. É realizado um exame físico inicial e registados uma série de valores que vão servir de comparação com as medidas pós-viagem e pós-recondicionamento.

O astronauta é familiarizado com o conjunto de aparelhos que existem a bordo da ISS. O objetivo é otimizar os movimentos que serão realizados na ISS, apesar de ser muito diferente fazer estes exercícios no espaço devido à microgravidade. A preocupação principal deve ser otimizar o controlo postural enquanto o astronauta estiver a exercitar (128).

Durante a viagem/Contramedidas

As contramedidas são implementadas com o intuito de combater a atrofia e a deterioração do sistema músculo esquelético que ocorre no espaço, devido à falta de carga. São muito importantes para manter a saúde da tripulação e a mobilidade durante missões espaciais de longa duração. Assim, o principal objetivo das contramedidas é manter os astronautas o mais próximo possível da sua condição pré-viagem e manter um nível de capacidade física de modo a que estes consigam realizar atividade extraveicular com uma margem de segurança (76).

Ao longo destes quase 60 anos de atividades em ambiente de microgravidade, várias contramedidas têm sido testadas, variando consideravelmente em tipo, duração e intensidade (47,129–131). Ao passo que certos exercícios devem ser realizados ao longo de toda a missão, devemos limitar um programa de exercício mais agressivo para os últimos meses de uma missão de longa duração uma vez que isto pode reduzir o impacto do exercício no balanço energético e fortalecer os músculos para o regresso a Terra (76).

Já existem medidas capazes de prevenir as alterações ósseas, mas é necessária mais investigação para desenvolver medidas capazes de prevenir a atrofia muscular. As várias contramedidas propostas até à data têm tido sucesso limitado quanto à perda muscular, sendo que a prevenção total da atrofia ainda não foi alcançada. De qualquer modo, a definição de sucesso depende sobretudo do objetivo final que traçamos. E se o objetivo traçado for irrealisticamente alto para uma pessoa em excelente condição física como um astronauta? Os astronautas antes de uma viagem, estão no seu pico de forma física e muitos participam em regimes extenuantes de exercício antes da viagem, portanto têm mais massa muscular a perder durante um período de descondicionamento. Apesar destes problemas serem conhecidos há muitos anos, o progresso nas últimas 4 décadas é questionável. Temos de perceber quais são os problemas que são controláveis com os protocolos existentes e quais aqueles que necessitam de mais investigação antes que nos possamos aventurar com segurança em viagens de duração cada vez maior.

Avanços recentes nas técnicas de exercícios de resistência, combinados com medidas físicas, farmacológicas, nutricionais (132) e desenvolvimento de sistemas de gravidade artificial (133–135) parecem promissores.

Exercício físico

O genoma humano tem predisposição para um determinado estado de saúde quando a atividade física é mantida. Quanto esta se reduz, genes associados a doenças crônicas (doenças cardiovasculares, diabetes, perda óssea, cancro) tornam-se ativos. Assim, é necessário um nível mínimo de atividade física, para normalizar a expressão genética, de modo a evitar a doença (36). Nesse sentido, a principal contramedida aplicada atualmente é a realização de exercício físico. No entanto, o modo, quantidade e intensidade de exercício necessário para manter um bom estado de saúde e forma física em ambiente de microgravidade ainda tem de ser estabelecido.

Atualmente, a bordo da ISS, é esperado que o astronauta exercite pelo menos 2 horas por dia, para mitigar os efeitos negativos da microgravidade no sistema musculoesquelético. Nos astronautas, há uma necessidade de manter um certo nível de performance física, no entanto o exercício em excesso ou de forma inapropriada também traz consequências negativas. Problemas relacionados com treino, carga excessiva e fadiga requerem especial atenção. Muitos membros da tripulação, durante uma viagem têm um balanço calórico negativo e o gasto energético extra, de um programa de exercício aeróbico prolongado, pode contribuir para o descondicionamento músculo esquelético (87). Para além disto, exercício de grande intensidade ou frequência pode aumentar os níveis de stress da tripulação. Daí que seja de extrema importância que as contramedidas adotadas, sejam eficazes assim como bem aceites pela tripulação, de modo a que adesão a estas seja máxima.

Para otimizar os efeitos positivos da carga nos ossos e músculos e minimizar o stress nas articulações, o fisioterapeuta tem de assegurar que a coluna e os membros inferiores do astronauta estão num alinhamento ótimo. Nos astronautas, o feedback proprioceptivo está diminuído, a lordose lombar atenuada e os discos hiper-hidratados, portanto manter um bom posicionamento da coluna é desafiante (128). A capacidade de controlar a posição e movimento do tronco sobre a pélvis, é importante para permitir uma boa produção, transferência e controlo de força e movimento, para o segmento inferior do corpo (136). A realização correta de um exercício é igualmente importante no espaço e na Terra, principalmente, para evitar lesões durante o mesmo. Para aumentar a segurança, os exercícios na ISS são monitorizados através de videoconferência, sendo que assim os astronautas conseguem receber feedback em tempo real dos seus terapeutas (128). Este

feedback remoto do terapeuta para o astronauta a bordo da ISS é semelhante à telemedicina.

- Exercício aeróbio

O exercício aeróbio (exercícios com elásticos, treino na passadeira e bicicleta ergométrica) de forma isolada, é insuficiente para manter uma boa função musculoesquelética, tanto durante o *bed rest* (137) como durante viagens espaciais de longa duração (27), porque a carga mecânica fornecida por este tipo de exercício é demasiado baixa para prevenir atrofia muscular ou para induzir hipertrofia muscular no espaço. Os resultados obtidos após 6 meses de viagem espacial foram uma diminuição na densidade mineral óssea (26) bem como diminuição da contração voluntária máxima (115).

Em ambiente de microgravidade, treino de alta intensidade é muito mais eficaz do que treino aeróbico (138).

- Exercício de resistência

Em ambiente viagem espacial, a eficácia do exercício de resistência como contramedida, ainda não está bem estabelecida. Membros da tripulação na ISS que realizam exercícios de resistência de intensidade moderada 3 a 6 dias por semana, continuam a ter atrofia significativa dos músculos posteriores da perna, perda de força e alterações morfológicas musculares (116). De forma idêntica, a perda de massa óssea também decresce de forma significativa apesar da participação neste tipo de exercício (18).

No entanto, o exercício de resistência é atualmente o método de eleição para mitigar ou até prevenir os efeitos negativos da descarga, no músculo esquelético (40). O exercício de resistência é o tipo de exercício mais eficaz para manter a massa e força muscular pois tem um efeito protetor na síntese proteica.

Um estudo feito em *bed rest*, mostrou que a redução da síntese proteica era prevenida pela realização de exercícios de resistência moderados nas pernas (139). Outros estudos demonstraram, que mesmo aplicações mínimas de exercício de resistência de alta intensidade, previnem a diminuição da massa e força muscular nas pernas (65,140–142) e que a realização de exercício de resistência de grande intensidade e frequência pode prevenir modificações na cadeia pesada da miosina e atrofia das miofibrilas (70,143,144).

Numa situação de *bed rest*, se um programa de exercícios de resistência for incorporado, a perda muscular pode ser prevenida (139,143,145), no entanto, a realização isolada de exercício de resistência, não parece resolver o problema no caso de missões espaciais, portanto o sucesso das contramedidas tem sido limitado (116,146). Um estudo comparou a realização de exercícios de resistência, com a total ausência de exercício físico. No primeiro grupo a taxa de síntese proteica muscular estava mantida e havia manutenção da força dinâmica, no entanto a força isométrica estava diminuída (139,143). No grupo que não realizou qualquer tipo de exercício, houve redução da taxa de síntese proteica, da massa muscular e da força muscular (dinâmica e isométrica).

Por outro lado, há diferenças significativas entre os músculos na resposta ao exercício de resistência. O músculo sóleo tem pouca predisposição para hipertrofia induzida pelo esforço, especialmente quando comparado com o músculo quadríceps. Isto é confirmado por um aumento muito discreto na síntese proteica deste músculo em resposta a exercícios de resistência (70).

A ineficácia desta contramedida, deve-se provavelmente às inadequações do material usado a bordo. A realização de exercício de resistência durante viagens espaciais tem sido limitada. Até há pouco tempo, as tripulações só tinham à disposição bandas elásticas ou dispositivos que forneciam resistência limitada (116). O primeiro dispositivo de exercício de resistência chamava-se *Interim Resistive Exercise Device* (IRED) (147,148). Esta máquina permitia fazer 8 exercícios. Mais recentemente, em 2008, foi criado o *Advanced Resistive Exercise Device* (ARED), que para além dos 8 exercícios do IRED incluía mais nove (37). Para além disso, oferecia uma maior carga, portanto maior capacidade de resistência (145) (2675N em oposição aos 1337N do IRED). Este dispositivo comparado com os anteriormente disponíveis fornece uma maior resistência, consegue aplicar resistência contra uma maior variedade de movimentos e fornece maiores cargas excêntricas ao músculo. Espera-se com o novo ARED uma resposta mais eficaz. Até à data, tem sido bem recebido pelas tripulações, que têm aparentado um menor decréscimo da massa e força muscular pós-viagem (36).

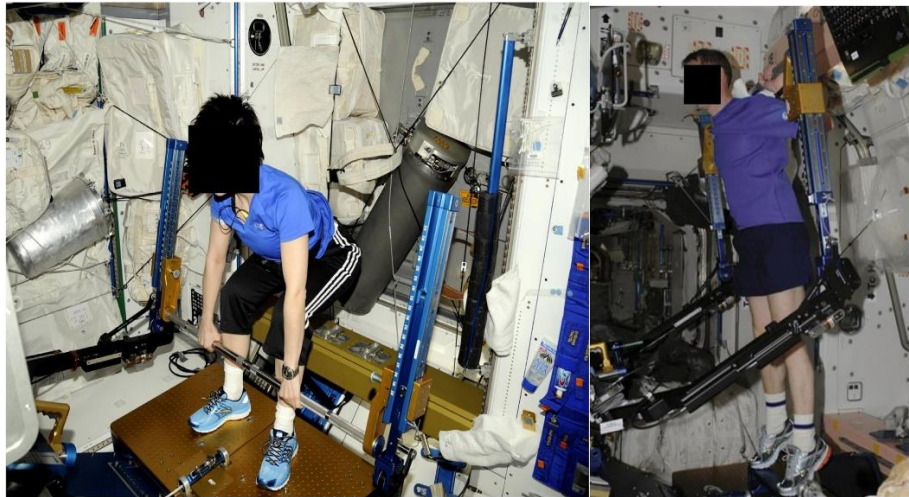


Figura 6. Astronautas a realizar exercício no ARED em ambiente de microgravidade na ISS (128)

Quando comparado com o IRED, o uso do ARED permitiu que as alterações na força isocinética fossem relativamente melhoradas (149) e as alterações na densidade mineral óssea (DMO) e no conteúdo mineral ósseo fossem suavizadas: os valores da DMO da pélvis e anca depois da viagem não eram significativamente diferentes dos observados antes da viagem (37,150). No entanto, a DMO da coluna vertebral decresceu significativamente mesmo com este equipamento. O ARED pode ser combinado com contramedidas nutricionais ou farmacêuticas como: os bifosfonatos orais, o cálcio e a vitamina D (151). O uso de ARED associada a bifosfonatos mostrou manter a densidade mineral e conteúdo mineral ósseos durante aproximadamente 6 meses de viagem (151). Esta contramedida é eficaz contra o descondicionamento ósseo, mas apenas parcialmente eficaz a nível muscular (15).

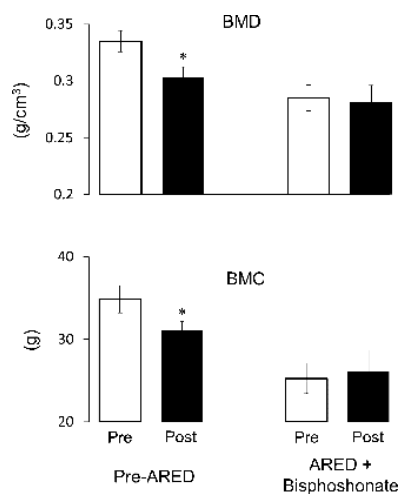


Figura 7. Densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo antes e após uma missão de 4,5-6,2 meses (15)

Vibração

A vibração corporal aumenta a ativação muscular (152,153), o que pode ter um efeito aditivo ao do exercício físico. A vibração quando associada ao exercício de resistência pode potencializar os seus efeitos, permitindo uma intensidade mais baixa de exercício para se obter uma resposta. Ou seja, a estimulação vibratória pode aumentar a eficácia de exercícios de resistência e permite preservar a função muscular com exercícios de menor intensidade. Estudos mostram que exercícios de resistência de alta carga associados a vibração corporal, reduzem as alterações nas áreas do músculo psoas e músculos extensores (154). Outro estudo, feito em *bed rest*, por sua vez mostrou que não havia benefício extra ao adicionarmos a vibração (155,156).

No entanto, como medida isolada não tem grande benefício (157). É necessário isolar primeiro os efeitos fisiológicos da vibração e do exercício de resistência isoladamente, para determinar a importância de cada um numa contramedida que os combine.

Dieta

O exercício físico leva a um aumento da massa proteica porque tem um efeito anabólico. Há certos estudos que sugerem que este aumento pode ser potenciado com a suplementação de aminoácidos. Portanto pôs-se a hipótese de que o uso de aminoácidos suplementares ao exercício físico pode diminuir as perdas de massa e força muscular durante a estadia no espaço (76). Para testar a eficácia desta associação, fizeram-se estudos em *bed rest* que associaram suplementos nutricionais a exercícios de resistência e mostraram ser eficazes na prevenção da atrofia muscular: a administração de aminoácidos essenciais combinada com treino de resistência mostrou atenuar a perda de massa muscular em 2/3 quando comparada com a administração de aminoácidos isolada (158). No entanto, não se viam diferenças significativas na perda de proteínas musculares, quando se adicionava suplementos de aminoácidos ou proteínas, ao exercício (159). Por outro lado, a administração de aminoácidos e hidratos de carbono de forma isolada (sem exercício associado) não prevenia a atrofia muscular (160).

Farmacológico

O uso de fármacos, por exemplo bifosfonatos, tem sido proposto de maneira a minimizar os efeitos negativos da microgravidade no osso. Os bifosfonatos bloqueiam a ativação dos osteoclastos e, portanto, atrasam a reabsorção óssea, atrasam a perda óssea, aumentam

a densidade mineral óssea e reduzem o risco de fratura (161–163). Os bifosfonatos, são maioritariamente utilizados para reduzir a reabsorção de osso em mulheres pós-menopáusicas. Também já se mostraram eficazes em estudos de *bed rest* (18) e estão atualmente em estudo na ISS. A combinação de exercício físico, bifosfonatos e dieta adequada (76) tem sido bem-sucedida na prevenção do descondicionamento do sistema esquelético.

A administração de testosterona também já foi proposta, uma vez que é conhecido que aumenta a síntese proteica nos jovens e idosos (164,165). No entanto, estudos em *bed rest*, mostraram que a testosterona era eficaz a preservar o balanço proteico, mas não a força muscular. Portanto, na ausência de atividade ambulatoria diária, a testosterona não preserva a força muscular (166). Como não foram detetadas alterações nas hormonas que regulam a massa muscular após viagens de longa duração, a possibilidade de desenvolvimento de intervenções endócrinas para atenuar a perda muscular parece não ter grande interesse.

O IGF-1 já foi apontado como uma possível alternativa. Níveis baixos de IGF-1 estão associados a atrofia muscular em várias condições humanas (167), no entanto ratos transgênicos com sobreexpressão de IGF-1 humano exibiam uma atrofia idêntica a ratos normais, quando sujeitos a suspensão dos membros posteriores, ou seja, não se observaram efeitos protetores do IGF-1 na manutenção da massa muscular (168).

Durante uma viagem espacial, os reguladores negativos da massa muscular parecem estar aumentados, enquanto os reguladores positivos estão deprimidos (169). No entanto, precisamos de mais estudos antes que os fatores de crescimento sejam considerados como viáveis na prevenção da atrofia muscular no espaço.

Estimulação elétrica

A estimulação elétrica neuromuscular induz uma contração passiva no músculo esquelético, ou seja, a sua utilização aumenta o fluxo sanguíneo muscular, as capacidades oxidativas e a geração máxima de força (170). O uso de estimulação elétrica muscular transcutânea foi testado em *bed rest* (171). Os resultados mostraram uma redução menor da massa e força muscular no membro tratado com a estimulação elétrica do que no membro não tratado. Apesar destes estudos mostrarem uma atenuação da atrofia e fraqueza muscular pela estimulação elétrica, não mostraram prevenção destas duas

condições. Esta medida, quando aplicada em ambiente de microgravidade, requer altas intensidades e não é bem tolerada pelas tripulações.

Gravidade artificial

O corpo humano evoluiu durante milhares de milhões de anos com gravidade, e como tal está adaptado para funcionar neste contexto. Logicamente, a criação de uma gravidade artificial seria a contramedida mais eficaz para contrariar as adaptações que ocorrem na microgravidade.

A criação de um ambiente de gravidade artificial é provavelmente o conceito mais inovador até à data, mas também o mais desafiante. Como a exposição crónica à força gravitacional na Terra é suficiente para prevenir atrofia muscular, a introdução de uma gravidade semelhante à da Terra numa estação espacial, poderia ser útil na prevenção do descondicionamento muscular. Já foram propostos vários modelos para mimetizar uma gravidade terrestre, no entanto isto representa um grande desafio a nível de engenharia.

A combinação de gravidade artificial com exercício aeróbico de alto impacto, pode restaurar o metabolismo ósseo (mantendo uma densidade óssea normal) e restaurar a função muscular. Em humanos, a aplicação de uma gravidade artificial combinada com treino aeróbico intensivo, mostrou-se eficaz na manutenção do tamanho muscular durante 20 dias de *bed rest* (172). Outro estudo mais recente, que consistia numa hora de exposição diária a gravidade artificial por centrifugação (2.5 G), mostrou prevenção total da atrofia das fibras musculares do músculo sóleo e vasto lateral, durante 21 dias de *bed rest* (173). É necessária mais investigação para determinar a carga G e a intensidade exercício necessária para maximizar os resultados.

Os resultados deste estudo são animadores, uma vez que sugerem que a intensidade e duração mínima de aceleração gravitacional necessárias para prevenir a atrofia muscular no espaço, pode ser uma hora diária de exposição a 2,5 G. Fornecer uma gravidade artificial de forma contínua aumenta significativamente os custos de uma missão e gera problemas de segurança. A capacidade de criar um dispositivo, capaz de simular a gravidade a bordo de uma nave espacial, é um desafio de engenharia. Uma alternativa viável é criar centrifugadoras, que permitam uma exposição intermitente à gravidade. Estudos terrestres sugerem que a exposição intermitente à centrifugação pode vir a ser uma contramedida adequada no futuro (173,174).

Estas ideias parecem pura ficção, mas a verdade é que qualquer ideia inovadora é ficção até ser tornada realidade. A Administração Nacional da Aeronáutica e do Espaço (NASA) tem planos de construir uma estação lunar totalmente funcional e de estender a presença humana ao restante Sistema Solar. Se quisermos suceder nestes objetivos, projetos ousados como estes são exatamente o que precisamos.

Em teoria, uma contramedida fisiológica para uma exposição prolongada à microgravidade, deve fornecer cargas elevadas no sistema musculo esquelético, uma vez que é importante fornecer algum grau de carga para mantermos a função. Até à data, poucas contramedidas se mostraram eficazes na prevenção do descondicionamento durante missões espaciais de longa duração. Quando aplicadas individualmente, as contramedidas de exercício físico, não protegem totalmente o sistema músculo esquelético durante uma viagem espacial prolongada. Estudos terrestres recentes sugerem, que para prevenir este descondicionamento, temos de realizar regimes de exercício físico num ambiente de gravidade artificial, de modo a induzir cargas semelhantes às terrestres. O desenvolvimento de uma contramedida que combinasse gravidade artificial com exercício de resistência poderia ser a solução para o descondicionamento muscular (172,174–176). Devem ser estudados e desenvolvidos métodos para induzir a gravidade artificial assim como a realização de exercício neste ambiente. A exposição à gravidade artificial por si só pode ser insuficiente, portanto a realização de exercício neste ambiente deve ser o principal foco de futuras investigações. Múltiplas agências espaciais internacionais já têm vários estudos a decorrer neste âmbito.

Pós-viagem/Recondicionamento

As contramedidas durante o voo, ajudam a manter a função e providenciam um bom ponto de partida para o recondicionamento ser o mais eficaz possível. Os astronautas saudáveis sofrem alterações fisiológicas em resposta à microgravidade, que se tornam prejudiciais quando estes retornam à Terra e necessitam de um período de readaptação.

Recondicionamento é um termo usado em detrimento de reabilitação, uma vez que os astronautas não são doentes com patologias, mas sim pessoas que passaram por uma série de adaptações fisiológicas devido à plasticidade neuromuscular em resposta à exposição a diferentes ambientes (μ G no espaço, 1G na Terra). A plasticidade neuromuscular é a capacidade que o sistema nervoso tem de adaptar-se e alterar o controlo e propriedades do músculo esquelético em resposta a estímulos ambientais.

Apesar desta adaptação ao espaço ser apropriada, no regresso à Terra, estas mudanças podem ser vistas como mal adaptativas (maior risco de dor e lesões músculo esqueléticas assim que reentram na atmosfera terrestre) e, portanto, necessitam de ser minimizadas. A recuperação pós-viagem requer um processo de recondicionamento para permitir ao astronauta readaptar-se à gravidade na Terra e retornar ao seu estado pré-viagem, da forma mais rápida e segura possível (7).

O recondicionamento tem de considerar não só as necessidades a curto prazo dos astronautas (regressar às atividades do dia-a-dia e preparação para missões futuras), bem como o seu estado de saúde a longo prazo. O programa de recondicionamento deve ser personalizado e feito à medida de cada um.

É difícil fazer estudos de confiança sobre o recondicionamento por vários fatores: número insuficiente de astronautas, disponibilidade dos astronautas e existência de programas de exercício não standardizados entre as várias agências espaciais. Alguma evidência baseada em achados terrestres tem de ser adotada diretamente no recondicionamento. A colaboração entre as agências espaciais é essencial para recolher informação de pequenos grupos de astronautas usando técnicas de medição standardizadas (7).

Devido à reintrodução abrupta da gravidade, uma readaptação imediata é exigida aos astronautas. A intervenção no regresso à Terra, começa logo nas primeiras 24 horas que sucedem a aterragem. Durante esta fase, os objetivos são prevenir o desenvolvimento de condições dolorosas a curto e longo prazo, corrigir problemas de saúde induzidos pela missão e fazer com que o astronauta regresse à sua forma física pré-viagem sem risco, portanto, sem que desenvolva dores ou lesões associadas com a readaptação e o regresso à carga.

Assim, o programa de recondicionamento ensina os astronautas a regressarem à sua vida habitual. Normalmente, são acompanhados diariamente durante 2 horas até 3 semanas. A adesão a este programa é de extrema relevância, portanto deve-se ter em atenção os exercícios que são mais apreciados pelos astronautas (177).

As principais preocupações são então: restaurar o controlo postural e o controlo muscular, treinar a postura e o alinhamento correto com a linha de gravidade e só depois iniciar treino de força e carga.

Nos primeiros dias de recondicionamento deve começar-se por exercícios de controlo motor e exercícios posturais. Isto é necessário para que depois se possa fazer a progressão para exercícios de força e resistência (178). Se o astronauta for incapaz de controlar o seu alinhamento vertebral durante o movimento, deve fazer exercícios menos intensos, onde consiga manter o controlo postural. A qualidade do movimento é mais importante do que a quantidade ou a carga do movimento (128).

Para manter uma boa função do sistema musculoesquelético, é recomendada a realização de exercícios de suporte de carga e fortalecimento no espaço. Estes exercícios também podem ser necessários aquando da chegada a uma superfície planetária após exposição prolongada à microgravidade, após regresso à Terra ou após longos períodos de descarga na Terra (por exemplo: acamados).

Existe pouca informação sobre a recuperação do sistema musculoesquelético após viagem espacial e ainda menos informação sobre diferenças de sexo nas taxas de recuperação. Geralmente, as tripulações da ISS têm uma recuperação substancial da força muscular dentro do primeiro mês que se segue à aterragem. Já o tempo necessário para a recuperação da densidade mineral óssea é em média entre 150 a 200 dias, dependendo da localização (179).

5. Paralelos entre astronautas e populações terrestres

Apesar da exposição à microgravidade ser confinada a uma percentagem ínfima da população, algumas das mudanças induzidas pela microgravidade nos astronautas apresentam semelhanças quando comparadas com certas populações terrestres: dor lombar inferior (180,181); envelhecimento (182); doenças neuromusculares, acamados de longa duração, atletas de elite e pacientes gravemente doentes dos cuidados intensivos. Podem tentar traçar-se semelhanças entre os astronautas e populações com estas condições, de modo a tirar conclusões que nos ajudem no condicionamento.

As investigações espaciais e terrestres podem complementar-se. Pesquisa feita em astronautas pode beneficiar doentes terrestres com condições que afetem o sistema músculo esquelético e vice-versa, uma vez que ambos enfrentam o desafio de como controlar os efeitos do desuso. Nos astronautas, as mudanças ocorrem relativamente rápido e sem patologia subjacente, o que facilita o estudo dos efeitos do desuso de forma isolada.

É necessária mais investigação na área espacial e colaboração entre os vários experts das áreas da reabilitação terrestre e condicionamento pós-espacial, uma vez que esta troca de conhecimentos pode ser mutuamente benéfica. Programas de exercício mais eficazes e personalizados são necessários, tanto para o condicionamento de astronautas como para reabilitação de doentes terrestres com doenças músculo esqueléticas. São necessárias estratégias de adesão à terapêutica eficazes em ambos os grupos: para os astronautas, pois as suas missões vão entrando em ambientes cada vez mais extremos e para os pacientes em Terra, devido aos limitados recursos de saúde e fraco acompanhamento exigindo maior independência e autonomia.

Outra analogia que pode ser feita é entre o treino pré-viagem e um treino pré-temporada em desportos de alta competição. O objetivo em ambos é que os atletas e astronautas estejam na sua melhor condição física possível. Nos astronautas assim como nos atletas, os programas devem ser adaptados à realidade e exigências de cada um, assim como apropriados para a idade e estado de saúde do indivíduo.

O período de condicionamento pós viagem tem muitas semelhanças com a fisioterapia de certas doenças na Terra (2,9,183). Há parecenças entre astronautas pós viagem e doentes com dor lombar crónica: a distribuição da atrofia dos músculos do tronco (os doentes com dor lombar crónica ao assumirem posturas incorretas, como posições de

flexão da coluna levam a uma diminuição do uso dos músculos extensores da coluna, tal como acontece nos astronautas), a postura alterada, a propriocepção alterada, a alteração do controlo motor (184,185) e descondicionamento. Portanto, há semelhanças entre os princípios de tratamento nestes dois grupos, pois ambos têm de trabalhar o controlo motor (186), postural e alinhamento (187). Nas duas condições, uma sobrecarga da coluna em posições não ótimas, pode levar a lesões. Uma diferença major entre o recondicionamento dos astronautas e o tratamento de pessoas com dor lombar crónica é a velocidade de recuperação. Os astronautas habitualmente demoram muito menos tempo a recuperar, porque não há patologia subjacente. No entanto, investigação em astronautas, pode trazer benefícios diretos aos pacientes terrestres com dor lombar, pois os astronautas desenvolvem características musculares semelhantes às exibidas por pessoas com dor lombar num período muito curto (128). Ao estudar os astronautas, podemos testar medidas e intervenções antes, durante e após a exposição à microgravidade. Assim, as práticas de reabilitação terrestre podem ter alguma importância no desenvolvimento de programas de recondicionamento e vice-versa: a translação do conhecimento da investigação e prática espacial pode influenciar várias áreas da reabilitação.

Os conhecimentos da medicina espacial vão ter cada vez uma maior relevância clínica no futuro, principalmente quando o turismo espacial passar a ser uma realidade.

6. Conclusão

A nível do sistema esquelético: a perda de massa óssea e o aumento da excreção urinária de cálcio são consequências notórias da viagem espacial. Uma contramedida que combine exercício de resistência (ARED) com bifosfonatos pode ser eficaz a prevenir estes efeitos.

A nível muscular: a perda muscular é uma consequência inevitável da viagem espacial. Esta leva a alterações na função muscular, como perda de força e potência muscular. Até à data, a prevenção total da atrofia muscular no espaço ainda não foi atingida. O estímulo para a atrofia muscular é muito mais acentuado no Espaço do que na Terra, portanto uma abordagem que combine medidas físicas, nutricionais, farmacológicas e gravidade artificial pode vir a ser necessária para se atingir este objetivo.

As missões atuais na ISS têm duração média de 6 meses. Para que as missões espaciais se tornem mais longas e estendam a novos ambientes, temos de perceber melhor os desafios para o corpo humano e maximizar os programas de condicionamento pós-viagem. Missões futuras de longa duração até Marte, podem durar até 3 anos. Isto irá desafiar a manutenção dos níveis de exercício a bordo. Portanto, vamos necessitar de medidas eficazes para manter a adesão às contramedidas durante mais tempo, o que vai depender da motivação intrínseca e autodisciplina do astronauta, das expectativas realistas acerca do resultado e alianças terapêuticas de confiança. Estas missões podem implicar que os astronautas realizem expedições à superfície planetária de Marte após viagens de longa duração a 0Gz. Para isto, irão necessitar de preparação através de programas de pré-condicionamento: exercícios específicos antes da aterragem que têm como objetivo preparar os astronautas para um novo ambiente gravitacional noutra planeta (7), após longos períodos de exposição à microgravidade.

Tem-se assistido a um adiamento à exploração espacial em viagens de maior duração devido a preocupações fisiológicas. Mas será que estas são válidas? Até agora, mais de 500 pessoas voaram até ao espaço e os resultados têm sido satisfatórios. Os humanos adaptam-se muito bem à vida em microgravidade. Pôr um ênfase exagerado nos potenciais efeitos negativos da microgravidade no sistema musculoesquelético, tem sido contraprodutivo. Aumentaram-se as preocupações, potencialmente desnecessárias, acerca da segurança do programa espacial humano e levou-se a um adiamento para um futuro distante, a missão que é de real interesse para o público, a viagem até Marte. O resultado final foi uma perda de interesse no programa espacial humano (76).

7. Bibliografia

1. Astronaut/Cosmonaut Statistics [Internet]. [citado 3 de Maio de 2019]. Disponível em: <https://www.worldspaceflight.com/bios/stats.php>
2. Payne MWC, Williams DR, Trudel G. Space flight rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. Julho de 2007;86(7):583–91.
3. Watenpaugh DE. Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion. *J Appl Physiol*. 11 de Fevereiro de 2016;120(8):904–14.
4. Long-duration bed rest as an analog to microgravity | *Journal of Applied Physiology* [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00935.2015>
5. Globus RK, Morey-Holton E. Hindlimb unloading: rodent analog for microgravity. *J Appl Physiol*. 11 de Fevereiro de 2016;120(10):1196–206.
6. NICOGOSSIAN A. Microgravity simulation and analogues. *Space Physiol Med*. 1982;240–8.
7. Stokes M, Evetts S, Hides J. Terrestrial neuro-musculoskeletal rehabilitation and astronaut reconditioning: Reciprocal knowledge transfer. *Musculoskelet Sci Pract*. Janeiro de 2017;27:S1–4.
8. Computer based systems in foot and ankle surgery at the beginning of the 21st century - ScienceDirect [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1619998708602780?via%3Dihub>
9. Hides J, Lambrecht G, Ramdharry G, Cusack R, Bloomberg J, Stokes M. Parallels between astronauts and terrestrial patients – Taking physiotherapy rehabilitation “To infinity and beyond”. *Musculoskelet Sci Pract*. Janeiro de 2017;27:S32–7.
10. Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M, et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet Lond Engl*. 6 de Maio de 2000;355(9215):1607–11.
11. Ploutz-Snyder L, Bloomfield S, Smith SM, Hunter SK, Templeton K, Bembien D. Effects of Sex and Gender on Adaptation to Space: Musculoskeletal Health. *J Womens Health*. Novembro de 2014;23(11):963–6.
12. Joseph J. The locomotor system. I. Em: Joseph J, editor. *Essential Anatomy* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1979 [citado 13 de Março de 2019]. p. 29–57. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-94-011-6212-8_3
13. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness - Lueken - 1993 - *Journal of Bone and Mineral Research* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbmr.5650081204>
14. Baecker N, Tomic A, Mika C, Gotzmann A, Platen P, Gerzer R, et al. Bone resorption is induced on the second day of bed rest: results of a controlled crossover trial. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Setembro de 2003;95(3):977–82.

15. Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *J Physiol Sci*. Março de 2017;67(2):271–81.
16. Rambaut PC, Johnston RS. Prolonged weightlessness and calcium loss in man. *Acta Astronaut*. Setembro de 1979;6(9):1113–22.
17. Rambaut PC, Leach CS, Whedon GD. A study of metabolic balance in crewmembers of Skylab IV. *Acta Astronaut*. Outubro de 1979;6(10):1313–22.
18. LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, Sibonga JD. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. Março de 2007;7(1):33–47.
19. Smith SM, Zwart SR. Nutritional biochemistry of spaceflight. *Adv Clin Chem*. 2008;46:87–130.
20. Shackelford LC, LeBlanc AD, Driscoll TB, Evans HJ, Rianon NJ, Smith SM, et al. Resistance exercise as a countermeasure to disuse-induced bone loss. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Julho de 2004;97(1):119–29.
21. Beller G, Belavý DL, Sun L, Armbrrecht G, Alexandre C, Felsenberg D. WISE-2005: bed-rest induced changes in bone mineral density in women during 60 days simulated microgravity. *Bone*. Outubro de 2011;49(4):858–66.
22. Prevention of bone loss during 56 days of strict bed rest by side-alternating resistive vibration exercise. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732856>
23. Lower body negative pressure treadmill exercise as a countermeasure for bed rest-induced bone loss in female identical twins. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070743>
24. Armbrrecht G, Belavý DL, Backström M, Beller G, Alexandre C, Rizzoli R, et al. Trabecular and cortical bone density and architecture in women after 60 days of bed rest using high-resolution pQCT: WISE 2005. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Outubro de 2011;26(10):2399–410.
25. Squire M, Brazin A, Keng Y, Judex S. Baseline bone morphometry and cellular activity modulate the degree of bone loss in the appendicular skeleton during disuse. *Bone*. Fevereiro de 2008;42(2):341–9.
26. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Junho de 2004;19(6):1006–12.
27. LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, et al. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. Dezembro de 2000;1(2):157–60.
28. LeBlanc A, Lin C, Shackelford L, Sinitsyn V, Evans H, Belichenko O, et al. Muscle volume, MRI relaxation times (T2), and body composition after spaceflight. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Dezembro de 2000;89(6):2158–64.

29. Miyamoto A, Shigematsu T, Fukunaga T, Kawakami K, Mukai C, Sekiguchi C. Medical baseline data collection on bone and muscle change with space flight. *Bone*. Maio de 1998;22(5 Suppl):79S-82S.
30. Alterations in skeletal perfusion with simulated microgravity: a possible mechanism for bone remodeling. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10956349?dopt=Abstract>
31. Does altered blood flow to bone in microgravity impact on mechanotransduction? - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185808?dopt=Abstract>
32. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, Hewlings SJ, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab*. Dezembro de 2006;91(12):4836–41.
33. Smith SM, Zwart SR, Block G, Rice BL, Davis-Street JE. The nutritional status of astronauts is altered after long-term space flight aboard the International Space Station. *J Nutr*. Março de 2005;135(3):437–43.
34. Stein TP, Leskiw MJ, Schluter MD, Donaldson MR, Larina I. Protein kinetics during and after long-duration spaceflight on MIR. *Am J Physiol*. Junho de 1999;276(6 Pt 1):E1014-1021.
35. Sibonga JD, Evans HJ, Sung HG, Spector ER, Lang TF, Oganov VS, et al. Recovery of spaceflight-induced bone loss: bone mineral density after long-duration missions as fitted with an exponential function. *Bone*. Dezembro de 2007;41(6):973–8.
36. Hargens AR, Bhattacharya R, Schneider SM. Space physiology VI: exercise, artificial gravity, and countermeasure development for prolonged space flight. *Eur J Appl Physiol*. Setembro de 2013;113(9):2183–92.
37. Benefits for bone from resistance exercise and nutrition in long-duration spaceflight: Evidence from biochemistry and densitometry. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549960?dopt=Abstract>
38. Belavý D, Armbrrecht G, Richardson C, Felsenberg D, Hides J. Muscle Atrophy and Changes in Spinal Morphology. *Spine*. 1 de Janeiro de 2011;36(2):137–45.
39. Gopalakrishnan: Muscle volume, strength, endurance,... - Google Académico [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Muscle%20volume%2C%20strength%2C%20endurance%2C%20and%20exercise%20loads%20during%206-month%20missions%20in%20space&publication_year=2010&author=R.%20Gopalakrishnan&author=K.O.%20Genc&author=A.J.%20Rice&author=S.M.%20Lee&author=H.J.%20Evans&author=C.C.%20Maender&author=H.%20Ollaslan&author=P.R.%20Cavanagh
40. Narici MV, de Boer MD. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth. *Eur J Appl Physiol*. Março de 2011;111(3):403–20.
41. Matsumoto A, Storch KJ, Stolfi A, Mohler SR, Frey MA, Stein TP. Weight loss in humans in space. *Aviat Space Environ Med*. Junho de 2011;82(6):615–21.

42. Smith SM, Davis-Street JE, Feserman JV, Smith MD, Rice BL, Zwart SR. Nutritional status changes in humans during a 14-day saturation dive: the NASA Extreme Environment Mission Operations V project. *J Nutr.* Julho de 2004;134(7):1765–71.
43. Chapter 2 Neuromuscular Adaptation to Actual and Simulated Weightlessness - ScienceDirect [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569257408601343>
44. Stauber WT, Clarkson PM, Fritz VK, Evans WJ. Extracellular matrix disruption and pain after eccentric muscle action. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Setembro de 1990;69(3):868–74.
45. LeBlanc A, Rowe R, Schneider V, Evans H, Hedrick T. Regional muscle loss after short duration spaceflight. *Aviat Space Environ Med.* Dezembro de 1995;66(12):1151–4.
46. Physiology of a microgravity environment invited review: microgravity and skeletal muscle. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926670?dopt=Abstract>
47. di Prampero PE, Narici MV. Muscles in microgravity: from fibres to human motion. *J Biomech.* Março de 2003;36(3):403–12.
48. Akima H, Kawakami Y, Kubo K, Sekiguchi C, Ohshima H, Miyamoto A, et al. Effect of short-duration spaceflight on thigh and leg muscle volume. *Med Sci Sports Exerc.* Outubro de 2000;32(10):1743–7.
49. Riley: Is Skeletal Muscle Ready for Longterm Spaceflight... - Google Académico [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Is%20skeletal%20muscle%20ready%20for%20long-term%20spaceflight%20and%20return%20to%20gravity%3F&publication_year=1999&author=D.A.%20Riley
50. Roy RR, Bello MA, Bouissou P, Edgerton VR. Size and metabolic properties of fibers in rat fast-twitch muscles after hindlimb suspension. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Junho de 1987;62(6):2348–57.
51. Templeton GH, Padalino M, Manton J, Glasberg M, Silver CJ, Silver P, et al. Influence of suspension hypokinesia on rat soleus muscle. *J Appl Physiol.* Fevereiro de 1984;56(2):278–86.
52. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581335?dopt=Abstract>
53. Edgerton VR, Zhou MY, Ohira Y, Klitgaard H, Jiang B, Bell G, et al. Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Maio de 1995;78(5):1733–9.
54. Gardetto PR, Schluter JM, Fitts RH. Contractile function of single muscle fibers after hindlimb suspension. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Junho de 1989;66(6):2739–49.

55. al OY et. Rat soleus muscle fiber responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1388148?dopt=Abstract>
56. Static and dynamic postural control in long-term microgravity: evidence of a dual adaptation | Journal of Applied Physiology [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/jappl.2001.90.1.205>
57. Changes in human muscle architecture in disuse-atrophy evaluated by ultrasound imaging. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/11542371>
58. Belavý DL, Miokovic T, Armbrrecht G, Richardson CA, Rittweger J, Felsenberg D. Differential atrophy of the lower-limb musculature during prolonged bed-rest. *Eur J Appl Physiol*. Novembro de 2009;107(4):489–99.
59. LeBlanc A, Rowe R, Evans H, West S, Shackelford L, Schneider V. Muscle atrophy during long duration bed rest. *Int J Sports Med*. Outubro de 1997;18 Suppl 4:S283-285.
60. Goubel F. Changes in mechanical properties of human muscle as a result of spaceflight. *Int J Sports Med*. Outubro de 1997;18 Suppl 4:S285-287.
61. Widrick JJ, Knuth ST, Norenberg KM, Romatowski JG, Bain JL, Riley DA, et al. Effect of a 17 day spaceflight on contractile properties of human soleus muscle fibres. *J Physiol*. 1 de Maio de 1999;516 (Pt 3):915–30.
62. Desplanches D, Hoppeler H, Mayet MH, Denis C, Claassen H, Ferretti G. Effects of bedrest on deltoideus muscle morphology and enzymes. *Acta Physiol Scand*. Fevereiro de 1998;162(2):135–40.
63. Knee extensor and plantar flexor muscle size and function following 90 days of bed rest with or without resistance exercise. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15338217?dopt=Abstract>
64. Ferrando AA, Stuart CA, Brunder DG, Hillman GR. Magnetic resonance imaging quantitation of changes in muscle volume during 7 days of strict bed rest. *Aviat Space Environ Med*. Outubro de 1995;66(10):976–81.
65. Alkner BA, Tesch PA. Efficacy of a gravity-independent resistance exercise device as a countermeasure to muscle atrophy during 29-day bed rest. *Acta Physiol Scand*. Julho de 2004;181(3):345–57.
66. Effect of short-term unweighting on human skeletal muscle strength and size. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872913?dopt=Abstract>
67. Narici M, Kayser B, Barattini P, Cerretelli P. Effects of 17-day spaceflight on electrically evoked torque and cross-sectional area of the human triceps surae. *Eur J Appl Physiol*. 1 de Outubro de 2003;90(3):275–82.
68. Deschenes MR, McCoy RW, Mangis KA. Factors relating to gender specificity of unloading-induced declines in strength. *Muscle Nerve*. Agosto de 2012;46(2):210–7.

69. Yasuda N, Glover EI, Phillips SM, Isfort RJ, Tarnopolsky MA. Sex-based differences in skeletal muscle function and morphology with short-term limb immobilization. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Setembro de 2005;99(3):1085–92.
70. Trappe S, Trappe T, Gallagher P, Harber M, Alkner B, Tesch P. Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise. *J Physiol*. 1 de Junho de 2004;557(Pt 2):501–13.
71. Trappe TA, Burd NA, Louis ES, Lee GA, Trappe SW. Influence of concurrent exercise or nutrition countermeasures on thigh and calf muscle size and function during 60 days of bed rest in women. *Acta Physiol Oxf Engl*. Outubro de 2007;191(2):147–59.
72. Deschenes MR, McCoy RW, Holdren AN, Eason MK. Gender influences neuromuscular adaptations to muscle unloading. *Eur J Appl Physiol*. Abril de 2009;105(6):889–97.
73. Clark BC, Manini TM, Hoffman RL, Russ DW. Restoration of voluntary muscle strength after 3 weeks of cast immobilization is suppressed in women compared with men. *Arch Phys Med Rehabil*. Janeiro de 2009;90(1):178–80.
74. Trappe S, Creer A, Minchev K, Slivka D, Louis E, Luden N, et al. Human soleus single muscle fiber function with exercise or nutrition countermeasures during 60 days of bed rest. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Março de 2008;294(3):R939-947.
75. Trappe S, Creer A, Slivka D, Minchev K, Trappe T. Single muscle fiber function with concurrent exercise or nutrition countermeasures during 60 days of bed rest in women. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Outubro de 2007;103(4):1242–50.
76. Stein TP. Weight, muscle and bone loss during space flight: another perspective. *Eur J Appl Physiol*. Setembro de 2013;113(9):2171–81.
77. Physiological aspects of adaptation of main human body systems during and after spaceflights. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1342248?dopt=Abstract>
78. Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660569?dopt=Abstract>
79. Kozlovskaya IB, Barmin VA, Stepanov VI, Kharitonov NM. Results of studies of motor functions in long-term space flights. *The Physiologist*. Fevereiro de 1990;33(1 Suppl):S1-3.
80. CiNii Articles - Bone mineral and lean tissue after long duration space flight [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10020429271/>
81. Leonard JL, Leach CS, Rambaut PC. Quantitation of tissue loss during prolonged space flight. *Am J Clin Nutr*. Novembro de 1983;38(5):667–79.
82. Scheuring RA, Mathers CH, Jones JA, Wear ML. Musculoskeletal injuries and minor trauma in space: incidence and injury mechanisms in U.S. astronauts. *Aviat Space Environ Med*. Fevereiro de 2009;80(2):117–24.
83. Stein TP. The relationship between dietary intake, exercise, energy balance and the space craft environment. *Pflugers Arch*. 2000;441(2-3 Suppl):R21-31.

84. Stein TP. Nutrition in the space station era. *Nutr Res Rev.* Junho de 2001;14(1):87–118.
85. Zwart SR, Oliver SAM, Feserman JV, Kala G, Krauhs J, Ericson K, et al. Nutritional status assessment before, during, and after long-duration head-down bed rest. *Aviat Space Environ Med.* Maio de 2009;80(5 Suppl):A15-22.
86. Lane HW. Energy requirements for space flight. *J Nutr.* Janeiro de 1992;122(1):13–8.
87. Stein TP, Leskiw MJ, Schluter MD, Hoyt RW, Lane HW, Gretebeck RE, et al. Energy expenditure and balance during spaceflight on the space shuttle. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 1 de Junho de 1999;276(6):R1739–48.
88. Stein TP, Leskiw MJ, Schluter MD. Diet and nitrogen metabolism during spaceflight on the shuttle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Julho de 1996;81(1):82–97.
89. Bergouignan A, Momken I, Schoeller DA, Normand S, Zahariev A, Lescure B, et al. Regulation of energy balance during long-term physical inactivity induced by bed rest with and without exercise training. *J Clin Endocrinol Metab.* Março de 2010;95(3):1045–53.
90. Smith SM, Heer M, Wang Z, Huntoon CL, Zwart SR. Long-Duration Space Flight and Bed Rest Effects on Testosterone and Other Steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de Janeiro de 2012;97(1):270–8.
91. Gamrin L, Berg HE, Essén P, Tesch PA, Hultman E, Garlick PJ, et al. The effect of unloading on protein synthesis in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* Agosto de 1998;163(4):369–77.
92. Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, Davis-Street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am J Physiol.* Abril de 1996;270(4 Pt 1):E627-633.
93. Decrease in human quadriceps muscle protein turnover consequent upon leg immobilization | *Clinical Science* [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <http://www.clinsci.org/content/72/4/503.abstract>
94. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Wolfe RR. Alterations in protein metabolism during space flight and inactivity. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* Outubro de 2002;18(10):837–41.
95. Shyy JY, Chien S. Role of integrins in cellular responses to mechanical stress and adhesion. *Curr Opin Cell Biol.* Outubro de 1997;9(5):707–13.
96. Extracellular matrix and integrin signalling: the shape of things to come. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10215583?dopt=Abstract>
97. Flück M, Ziemiecki A, Billeter R, Müntener M. Fibre-type specific concentration of focal adhesion kinase at the sarcolemma: influence of fibre innervation and regeneration. *J Exp Biol.* 15 de Agosto de 2002;205(16):2337–48.
98. The temporal responses of protein synthesis, gene expression and cell signalling in human quadriceps muscle and patellar tendon to disuse. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901116?dopt=Abstract>

99. Klossner S, Durieux A-C, Freyssen D, Flueck M. Mechano-transduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK. *Eur J Appl Physiol*. Junho de 2009;106(3):389–98.
100. de Boer MD, Selby A, Atherton P, Smith K, Seynnes OR, Maganaris CN, et al. The temporal responses of protein synthesis, gene expression and cell signalling in human quadriceps muscle and patellar tendon to disuse. *J Physiol*. 15 de Novembro de 2007;585(Pt 1):241–51.
101. Kawakami Y, Muraoka Y, Kubo K, Suzuki Y, Fukunaga T. Changes in muscle size and architecture following 20 days of bed rest. *J Gravitational Physiol J Int Soc Gravitational Physiol*. Dezembro de 2000;7(3):53–9.
102. Narici M, Cerretelli P. Changes in human muscle architecture in disuse-atrophy evaluated by ultrasound imaging. *J Gravitational Physiol J Int Soc Gravitational Physiol*. Julho de 1998;5(1):P73-74.
103. Reeves NJ, Maganaris CN, Ferretti G, Narici MV. Influence of simulated microgravity on human skeletal muscle architecture and function. *J Gravitational Physiol J Int Soc Gravitational Physiol*. Julho de 2002;9(1):P153-154.
104. Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17656438?dopt=Abstract>
105. The functional significance of muscle architecture--a theoretical analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5319094?dopt=Abstract>
106. de Boer MD, Seynnes OR, di Prampero PE, Pisot R, Mekjavić IB, Biolo G, et al. Effect of 5 weeks horizontal bed rest on human muscle thickness and architecture of weight bearing and non-weight bearing muscles. *Eur J Appl Physiol*. Setembro de 2008;104(2):401–7.
107. Kozlovskaya IB, Grigoriev AI. Russian system of countermeasures on board of the International Space Station (ISS): the first results. *Acta Astronaut*. Novembro de 2004;55(3–9):233–7.
108. Riley DA, Bain JL, Thompson JL, Fitts RH, Widrick JJ, Trappe SW, et al. Decreased thin filament density and length in human atrophic soleus muscle fibers after spaceflight. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Fevereiro de 2000;88(2):567–72.
109. Hikida RS, Gollnick PD, Dudley GA, Convertino VA, Buchanan P. Structural and metabolic characteristics of human skeletal muscle following 30 days of simulated microgravity. *Aviat Space Environ Med*. Julho de 1989;60(7):664–70.
110. LeBlanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Pientok C, Rowe R, Spector E. Regional changes in muscle mass following 17 weeks of bed rest. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Novembro de 1992;73(5):2172–8.
111. Larsson L, Li X, Berg HE, Frontera WR. Effects of removal of weight-bearing function on contractility and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells. *Pflugers Arch*. Junho de 1996;432(2):320–8.

112. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14561832?dopt=Abstract>
113. Kozlovskaya IB, Kreidich YuV null, Oganov VS, Koserenko OP. Pathophysiology of motor functions in prolonged manned space flights. *Acta Astronaut.* Outubro de 1981;8(9–10):1059–72.
114. Adaptations to unilateral lower limb suspension in humans. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1510640?dopt=Abstract>
115. Effects of long-term spaceflight on mechanical properties of muscles in humans. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133909?dopt=Abstract>
116. Trappe S, Costill D, Gallagher P, Creer A, Peters JR, Evans H, et al. Exercise in space: human skeletal muscle after 6 months aboard the International Space Station. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Abril de 2009;106(4):1159–68.
117. Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133928?dopt=Abstract>
118. Antonutto G, Capelli C, Girardis M, Zamparo P, di Prampero PE. Effects of microgravity on maximal power of lower limbs during very short efforts in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Janeiro de 1999;86(1):85–92.
119. Duchateau J. Bed rest induces neural and contractile adaptations in triceps surae. *Med Sci Sports Exerc.* Dezembro de 1995;27(12):1581–9.
120. Kubo K, Akima H, Kouzaki M, Ito M, Kawakami Y, Kanehisa H, et al. Changes in the elastic properties of tendon structures following 20 days bed-rest in humans. *Eur J Appl Physiol.* Dezembro de 2000;83(6):463–8.
121. Effects of 20 days of bed rest on the viscoelastic properties of tendon structures in lower limb muscles. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155437?dopt=Abstract>
122. Souza RB, Baum T, Wu S, Feeley BT, Kadel N, Li X, et al. Effects of unloading on knee articular cartilage T1rho and T2 magnetic resonance imaging relaxation times: a case series. *J Orthop Sports Phys Ther.* Junho de 2012;42(6):511–20.
123. Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, Nicolella DP, Resnick E, Berkley KJ, et al. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ.* 4 de Fevereiro de 2013;4(1):3.
124. Brennan SL, Pasco JA, Cicuttini FM, Henry MJ, Kotowicz MA, Nicholson GC, et al. Bone mineral density is cross sectionally associated with cartilage volume in healthy, asymptomatic adult females: Geelong Osteoporosis Study. *Bone.* Outubro de 2011;49(4):839–44.

125. Sniekers YH, Weinans H, van Osch GJVM, van Leeuwen JPTM. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R182.
126. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castañeda S, Calvo E, Largo R, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage*. Outubro de 2011;19(10):1228–36.
127. Hudelmaier M, Glaser C, Englmeier K-H, Reiser M, Putz R, Eckstein F. Correlation of knee-joint cartilage morphology with muscle cross-sectional areas vs. anthropometric variables. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. Fevereiro de 2003;270(2):175–84.
128. Lambrecht G, Petersen N, Weerts G, Pruett C, Evetts S, Stokes M, et al. The role of physiotherapy in the European Space Agency strategy for preparation and reconditioning of astronauts before and after long duration space flight. *Musculoskelet Sci Pract*. Janeiro de 2017;27:S15–22.
129. Convertino VA. Physiological adaptations to weightlessness: effects on exercise and work performance. *Exerc Sport Sci Rev*. 1990;18:119–66.
130. Greenleaf JE, Bernauer EM, Ertl AC, Trowbridge TS, Wade CE. Work capacity during 30 days of bed rest with isotonic and isokinetic exercise training. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Novembro de 1989;67(5):1820–6.
131. Tesch PA, Berg HE. Resistance training in space. *Int J Sports Med*. Outubro de 1997;18 Suppl 4:S322-324.
132. Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol*. Setembro de 2007;101(2):143–94.
133. di Prampero PE, Lazzer S, Antonutto G. Human Powered Centrifuges on the Moon or Mars. *Microgravity Sci Technol*. 1 de Janeiro de 2009;21(1):209–15.
134. di Prampero PE. Cycling on Earth, in space, on the Moon. *Eur J Appl Physiol*. Agosto de 2000;82(5–6):345–60.
135. di Prampero PE, Antonutto G. Cycling in space to simulate gravity. *Int J Sports Med*. Outubro de 1997;18 Suppl 4:S324-326.
136. Kibler: The role of core stability in athletic function - Google Académico [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20role%20of%20core%20stability%20in%20athletic%20function&publication_year=2006&author=W.B.%20Kibler&author=J.%20Press&author=A.%20Sciascia
137. Convertino VA. Exercise and Adaptation to Microgravity Environments. Em: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011 [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.cp040236>

138. Kozlovskaya IB, Yarmanova EN, Yegorov AD, Stepantsov VI, Fomina EV, Tomilovskaya ES. Russian Countermeasure Systems for Adverse Effects of Microgravity on Long-Duration ISS Flights. *Aerosp Med Hum Perform*. 2015;86(12 Suppl):A24–31.
139. Ferrando AA, Tipton KD, Bamman MM, Wolfe RR. Resistance exercise maintains skeletal muscle protein synthesis during bed rest. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Março de 1997;82(3):807–10.
140. Leg-press resistance training during 20 days of 6 degrees head-down-tilt bed rest prevents muscle deconditioning. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879440?dopt=Abstract>
141. Mulder ER, Stegeman DF, Gerrits KHL, Paalman MI, Rittweger J, Felsenberg D, et al. Strength, size and activation of knee extensors followed during 8 weeks of horizontal bed rest and the influence of a countermeasure. *Eur J Appl Physiol*. Agosto de 2006;97(6):706–15.
142. Comparison of a space shuttle flight (STS-78) and bed rest on human muscle function. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408413?dopt=Abstract>
143. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9451630?dopt=Abstract>
144. Resistance training during unweighting maintains muscle size and function in human calf. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673150?dopt=Abstract>
145. Loehr JA, Lee SMC, English KL, Sibonga J, Smith SM, Spiering BA, et al. Musculoskeletal adaptations to training with the advanced resistive exercise device. *Med Sci Sports Exerc*. Janeiro de 2011;43(1):146–56.
146. Fitts RH. Muscle fatigue: the cellular aspects. *Am J Sports Med*. 1996;24(6 Suppl):S9-13.
147. Adaptation of the Skeletal System During Long-Duration Spaceflight | SpringerLink [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12018-008-9012-8>
148. Schneider SM, Amonette WE, Blazine K, Bentley J, Lee SMC, Loehr JA, et al. Training with the International Space Station interim resistive exercise device. *Med Sci Sports Exerc*. Novembro de 2003;35(11):1935–45.
149. Isokinetic Strength Changes Following Long-Duration Spaceflight on the ISS. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630197?dopt=Abstract>
150. Men and women in space: bone loss and kidney stone risk after long-duration spaceflight. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470067?dopt=Abstract>

151. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334732?dopt=Abstract>
152. Cochrane DJ, Loram ID, Stannard SR, Rittweger J. Changes in joint angle, muscle-tendon complex length, muscle contractile tissue displacement, and modulation of EMG activity during acute whole-body vibration. *Muscle Nerve*. Setembro de 2009;40(3):420–9.
153. Roelants M, Verschueren SMP, Delecluse C, Levin O, Stijnen V. Whole-body-vibration-induced increase in leg muscle activity during different squat exercises. *J Strength Cond Res*. Fevereiro de 2006;20(1):124–9.
154. Belavý DL, Hides JA, Wilson SJ, Stanton W, Dimeo FC, Rittweger J, et al. Resistive simulated weightbearing exercise with whole body vibration reduces lumbar spine deconditioning in bed-rest. *Spine*. 1 de Março de 2008;33(5):E121-131.
155. Armbrrecht G, Belavý DL, Gast U, Bongrazio M, Touby F, Beller G, et al. Resistive vibration exercise attenuates bone and muscle atrophy in 56 days of bed rest: biochemical markers of bone metabolism. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. Abril de 2010;21(4):597–607.
156. Belavý DL, Armbrrecht G, Gast U, Richardson CA, Hides JA, Felsenberg D. Countermeasures against lumbar spine deconditioning in prolonged bed rest: resistive exercise with and without whole body vibration. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Dezembro de 2010;109(6):1801–11.
157. Effects of vibration training on bone metabolism: results from a short-term bed rest study. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894450?dopt=Abstract>
158. Resistance training and timed essential amino acids protect against the loss of muscle mass and strength during 28 days of bed rest and energy defi... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483167?dopt=Abstract>
159. Does Protein Supplementation Prevent Muscle Disuse Atrophy and Loss of Strength?: Critical Reviews in Food Science and Nutrition: Vol 51, No 9 [Internet]. [citado 12 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2010.482679>
160. The deleterious effects of bed rest on human skeletal muscle fibers are exacerbated by hypercortisolemia and ameliorated by dietary supplementation. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409123?dopt=Abstract>
161. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. Julho de 2011;49(1):2–19.
162. Treating osteoporosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340321?dopt=Abstract>
163. Czerwiński E. New options of pharmacological treatment of osteoporosis. *Ortop Traumatol Rehabil*. 31 de Agosto de 2006;8(4):367–71.

164. Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815007?dopt=Abstract>
165. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7491931?dopt=Abstract>
166. Zachwieja JJ, Smith SR, Lovejoy JC, Rood JC, Windhauser MM, Bray GA. Testosterone administration preserves protein balance but not muscle strength during 28 days of bed rest. *J Clin Endocrinol Metab.* Janeiro de 1999;84(1):207–12.
167. Skeletal muscle mRNA for IGF-IEa, IGF-II, and IGF-I receptor is decreased in sedentary chronic hemodialysis patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15954927?dopt=Abstract>
168. Overexpression of IGF-I in skeletal muscle of transgenic mice does not prevent unloading-induced atrophy. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725801?dopt=Abstract>
169. Myostatin and insulin-like growth factor-I and -II expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space s... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11115768?dopt=Abstract>
170. Bax L, Staes F, Verhagen A. Does Neuromuscular Electrical Stimulation Strengthen the Quadriceps Femoris? *Sports Med.* 1 de Março de 2005;35(3):191–212.
171. Characteristics and preliminary observations of the influence of electromyostimulation on the size and function of human skeletal muscle during 30 ... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2764851?dopt=Abstract>
172. Akima H, Katayama K, Sato K, Ishida K, Masuda K, Takada H, et al. Intensive cycle training with artificial gravity maintains muscle size during bed rest. *Aviat Space Environ Med.* Outubro de 2005;76(10):923–9.
173. Caiozzo VJ, Haddad F, Lee S, Baker M, Paloski W, Baldwin KM. Artificial gravity as a countermeasure to microgravity: a pilot study examining the effects on knee extensor and plantar flexor muscle groups. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Julho de 2009;107(1):39–46.
174. Iwase S. Effectiveness of centrifuge-induced artificial gravity with ergometric exercise as a countermeasure during simulated microgravity exposure in humans. *Acta Astronaut.* Outubro de 2005;57(2–8):75–80.
175. Hypergravity exercise against bed rest induced changes in cardiac autonomic control. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15765240?dopt=Abstract>
176. Hypergravity resistance exercise: the use of artificial gravity as potential countermeasure to microgravity. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17872403?dopt=Abstract>

177. Astronaut adherence to exercise-based reconditioning: Psychological considerations and future directions - ScienceDirect [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468781216300091>
178. Postflight reconditioning for European Astronauts – A case report of recovery after six months in space - ScienceDirect [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246878121630008X>
179. Orwoll ES, Adler RA, Amin S, Binkley N, Lewiecki EM, Petak SM, et al. Skeletal health in long-duration astronauts: nature, assessment, and management recommendations from the NASA Bone Summit. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Junho de 2013;28(6):1243–55.
180. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Trunk Muscles During Prolonged Bed Rest [Internet]. [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007632-200707010-00020>
181. Pool-Goudzwaard AL, Belavý DL, Hides JA, Richardson CA, Snijders CJ. Low Back Pain in Microgravity and Bed Rest Studies [Internet]. 2015 [citado 13 de Março de 2019]. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/asma/amhp/2015/00000086/00000006/art00008>
182. Biolo G, Heer M, Narici M, Strollo F. Microgravity as a model of ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1 de Janeiro de 2003;6(1):31–40.
183. Hides JA, Lambrecht G, Stanton WR, Damann V. Changes in multifidus and abdominal muscle size in response to microgravity: possible implications for low back pain research. *Eur Spine J*. 1 de Maio de 2016;25(1):175–82.
184. Bloomberg: Locomotor head-trunk coordination strategies... - Google Académico [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Locomotor%20head-trunk%20coordination%20strategies%20following%20space%20flight&publication_year=1997&author=J.J.%20Bloomberg&author=B.T.%20Peters&author=S.L.%20Smith&author=W.P.%20Huebner&author=M.F.%20Reschke
185. Mulavara AP, Feiveson AH, Fiedler J, Cohen H, Peters BT, Miller C, et al. Locomotor function after long-duration space flight: effects and motor learning during recovery. *Exp Brain Res*. 2010;202(3):649–659.
186. Wood: Sensorimotor reconditioning during and after... - Google Académico [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Sensorimotor%20reconditioning%20during%20and%20after%20spaceflight&publication_year=2011&author=S.J.%20Wood&author=J.A.%20Loehr&author=M.E.%20Guilliams
187. cAMP Modulates the Excitability of Immortalized Hypothalamic (GT1) Neurons via a Cyclic Nucleotide-Gated Channel | Molecular Endocrinology | Oxford Academic [Internet]. [citado 15 de Março de 2019]. Disponível em: <https://academic.oup.com/mend/article/15/6/997/2526391>

